

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291575 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.16

(51) Int. Cl. *A61P 27/00* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.23

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ X-РЕЦЕПТОРОВ ПЕЧЕНИ

(31) 62/940,061; 63/106,293

(32) 2019.11.25; 2020.10.27

(33) US

(86) PCT/IB2020/061053

(87) WO 2021/105857 2021.06.03

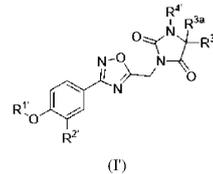
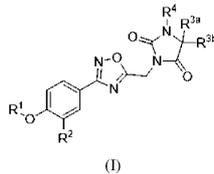
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Босс Келли Д., Фань И, Флайер
Алек Натансон, Харди Деклан, Хуан
Чжихун, Линкенс Кэтрин Тэйлор,
Лорен Джон Кристофер, Ма Фупэн,
Мольтени Валентина, Шоу Дункан,
Смит Джеффри, Соловей Кэтрин
Фукс (US)

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

(57) В настоящем документе предложены соединения и фармацевтические составы, применимые для лечения дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), или описанного здесь фармацевтического состава.



A1

202291575

202291575

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573830EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ X-РЕЦЕПТОРОВ ПЕЧЕНИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет преимущество по приоритету предварительных заявок США №№ 62/940061 и 63/106293, поданных 25 ноября 2019 г. и 27 октября 2020 г. соответственно, раскрытие которых полностью включено в настоящий документ ссылкой.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Копия ASCII, созданная 17 ноября 2020 г., называется PAT058697-WO-PCST_SQL_ST25 и имеет размер 2720 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В данном документе предложены новые производные 1,2,4-оксадиазола, которые действуют как агонисты X-рецепторов печени, а также содержащие их фармацевтические составы для вариантов применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Слезная пленка человека состоит из трех слоев. Слой слизи покрывает роговицу, образуя основу, которая обеспечивает «прилипание» слезной пленки к глазу. Средний водный слой увлажняет и снабжает роговицу кислородом и другими важными питательными веществами. Внешний липидный слой представляет собой маслянистую пленку, которая покрывает слезную пленку на глазу и помогает предотвратить испарение лежащих ниже слоев.

Большая часть липидов, входящих в состав слезной пленки, вырабатывается в мейбомиевой железе, представляющей собой экзокринную железу голокринового типа, на краю века внутри тарзальной пластинки. Мейбомиевы железы в первую очередь ответственны за выработку липидов, и при патологиях выделения липидов из этих желез могут нарушаться различные функции слезной пленки. Например, липидный слой слезной пленки предотвращает испарение, снижает поверхностное натяжение слезы, тем самым предотвращая вытекание слезной жидкости с края века, кроме того, липиды слезной пленки также играют роль в способности слезной пленки растекаться по оболочке глаза и тем самым влияют на границу раздела между веком и оболочкой глаза, предотвращая повреждения их поверхностей. На все эти свойства слезной пленки влияют липиды, выделяемые мейбомиевой железой на поверхность глаза, которые внедряются в слезную пленку.

Нарушение функции мейбомиевых желез может привести к недостаточному содержанию липидов, что дестабилизирует слезную пленку и вызывает уменьшение времени разрыва слезной пленки и сухость глаз вследствие испарения (см., например, Sullivan и др., Ann. NY Acad. Sci., 966, 211-222, 2002). Дисфункция мейбомиевых желез

(ДМЖ), также известная как мейбомит, задний блефарит или воспаление мейбомиевых желез, представляет собой хроническое диффузное заболевание мейбомиевых желез, обычно характеризующееся закупоркой терминальных протоков и/или качественными/количественными изменениями выделения секрета данными железами (Nelson JD и др., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1930-7). ДМЖ дополнительно характеризуется тем, что секрет мейбомиевых желез имеет более высокую вязкость и температуру плавления, а также тем, что слезный липидный слой не достаточен для того, чтобы предотвратить испарение слезы. Это может приводить к изменению слезной пленки, симптомам раздражения глаз, клинически выраженному воспалению и заболеванию оболочки глаза. ДМЖ часто вызывает сухость глаз и может способствовать блефариту. Потребность в терапии симптоматической ДМЖ у ~ 3,5% населения, среди которых до ~ 70% пациентов страдают синдромом сухих глаз вследствие повышенного испарения, в значительной степени не удовлетворена.

ДМЖ также может характеризоваться повышенной температурой плавления липидов, вызывая затвердевание липидов и закупорку протоков мейбомиевых желез. Это может привести к кистам, инфекциям и снижению содержания липидов в слезе.

Обычно используемые способы лечения дисфункции мейбомиевых желез включают теплые компрессы на края век или механическое лечение, при котором применяется тепло и давление для выделения содержимого желез (например, LipiFlow) или даже механическое зондирование мейбомиевых протоков. Другие способы лечения включают применение инфракрасных устройств для лечения интенсивным импульсным светом (IPL) или химических веществ для краев век, вызывающих плавление и выделение липидов в слезу. При воспалении можно использовать глюкокортикоиды и антибиотики, такие как пенициллин, доксициклин и тетрациклины, хотя ни глюкокортикоиды, ни антибиотики не были одобрены FDA для этого применения. Кроме того, эти способы лечения не подходят для длительного применения либо вследствие их побочного действия, либо из-за отсутствия подтверждения их эффективности. Существует назревшая неудовлетворенная потребность в безопасных и эффективных способах лечения дисфункции мейбомиевых желез, которые могли бы улучшить свойства липидов и слезной пленки.

X-рецепторы печени (LXR) представляют собой активируемые лигандом факторы транскрипции надсемейства ядерных рецепторов, которые были впервые описаны Willy, P.J. и др., «LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway», *Genes & Development* 9:1033-1045 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). LXR включают две изоформы (LXR-альфа и LXR-бета), экспрессия которых в эпидермисе высока. LXR транскрипционно регулирует ряд процессов, участвующих в липидном гомеостазе, включая транспорт холестерина и синтез жирных кислот. Например, сообщалось, что стеароил-коэнзим А-десатураза 1 (SCD1) - фермент, необходимый для биосинтеза мононенасыщенных жирных кислот - является прямой мишенью для транскрипции с помощью LXR. См. Shultz и др., *Genes & Dev.* 2000. 14: 2831-2838. Другие биологические

пути, регулируемые этим действием LXR, включают стимуляцию эпидермального синтеза липидов, что может увеличить образование ламеллярных тел, секрецию и процессинг в роговом слое, что приводит к образованию ламеллярных мембран, которые регулируют проницаемость роговичного барьера. LXR также имеет сложное взаимодействие с воспалительными путями. В то время как LXR может подавлять транскрипцию ряда воспалительных цитокинов, сам он также может подавляться посредством воспалительных путей. Способность LXR уменьшать воспаление была исследована при таких показаниях, как атеросклероз, при котором макрофаги играют роль в патологии.

В целом, современные способы лечения дисфункции мейбомиевых желез с фармакологической точки зрения неадекватно воздействуют на причину или патологию заболевания, и потребность в новых способах лечения или терапии по-прежнему существует.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

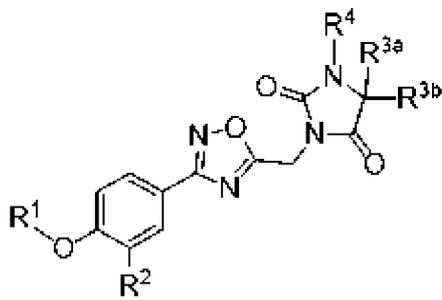
В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические составы, содержащие их, и их комбинации, где соединения данного изобретения являются агонистами LXR, которые активируют стеароил-КоА-дегидрогеназу-1 (SCD-1) в клетках кожи и неожиданно снижают температуру плавления секрета мейбомиевой железы *in vivo*, тем самым потенциально облегчая состояние, связанное с дисфункцией мейбомиевых желез. Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или устранения дисфункции мейбомиевых желез, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения, предотвращения или устранения дисфункции мейбомиевых желез. Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или устранения синдрома сухих глаз, связанного с испарением, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения, предотвращения или устранения синдрома сухих глаз, связанного с испарением.

Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или устранения дисфункции мейбомиевых желез, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла,

полиморфа или стереоизомера для лечения, предотвращения или устранения дисфункции мейбомиевых желез.

Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или устранения синдрома сухих глаз, связанного с испарением, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения, предотвращения или устранения синдрома сухих глаз, связанного с испарением.

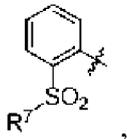
В одном аспекте данного изобретения предложены соединения Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой



C_1 - C_6 алкил,

фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R^{10} , и C_1 - C_6 алкил замещен одним или двумя $-CF_3$;

R^2 представляет собой $-CF_3$ или Cl;

R^{3a} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12})_2$;

R^{3b} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12})_2$;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут

объединяться с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -OH и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^5 независимо выбран из:

$-C(=O)R^8$,

C_1 - C_3 алкила,

C_3 - C_8 циклоалкила и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S,

где C_1 - C_3 алкил необязательно замещен одним R^9 , и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_3 алкилом или $-C(=O)R^8$;

каждый R^6 независимо выбран из -OH и C_1 - C_3 алкила;

R^7 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

$-N(R^{12})_2$,

C_3 - C_8 циклоалкил или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} , и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -OH;

R^8 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_6 алкилом, и C_1 - C_6 алкил

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$ и C_3-C_8 циклоалкила;

R^9 представляет собой

фенил,

C_3-C_8 циклоалкил,

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где гетероарил необязательно замещен $-OH$, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя $-OH$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый R^{11} независимо выбран из

галогена,

C_{1-6} галогеналкила,

C_1-C_6 алкокси-группы,

$-N(R^{13})_2$,

$-OH$ и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила, и

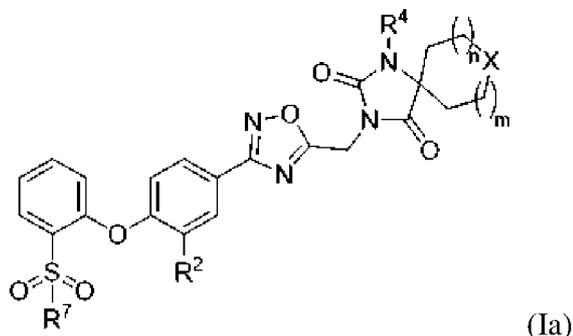
каждый R^{13} независимо выбран из

H и

C_1-C_6 алкила,

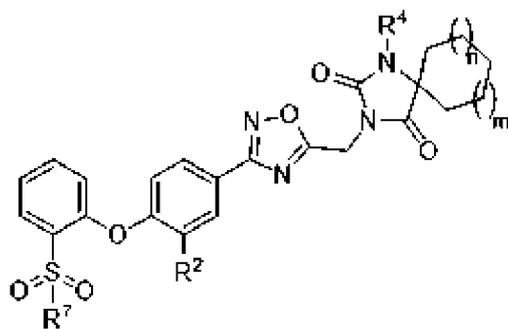
где алкил необязательно замещен $-OH$ или C_1-C_6 алкокси-группой.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



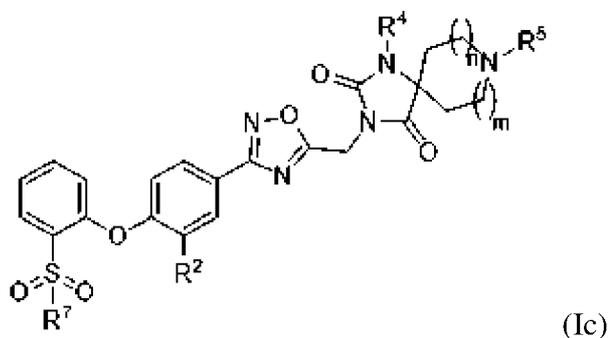
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где X представляет собой NR^5 , O или CH_2 , n равно 0 или 1 и m равно 0 или 1, и где R^2 , R^4 , R^5 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



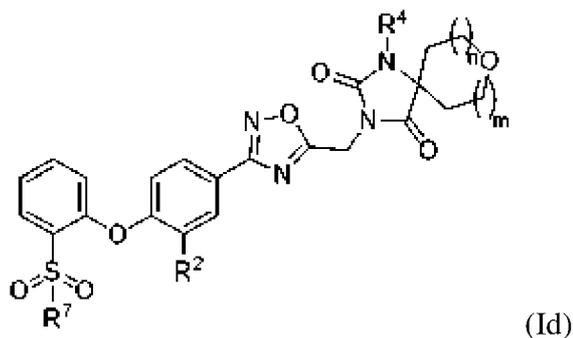
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где R^2 , R^4 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



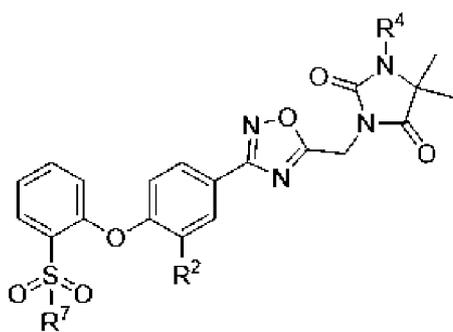
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где R^2 , R^4 , R^5 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



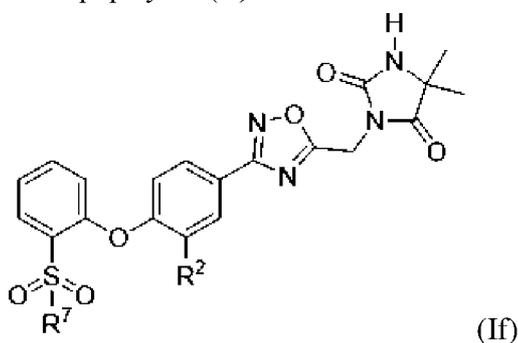
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где R^2 , R^4 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie):



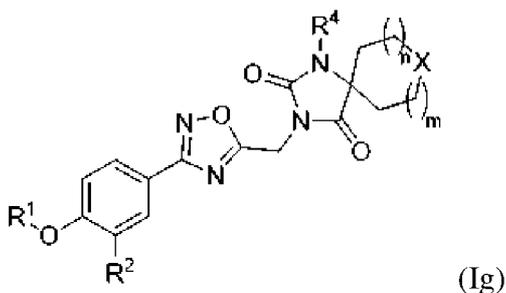
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^2 , R^4 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^2 и R^7 такие, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1;

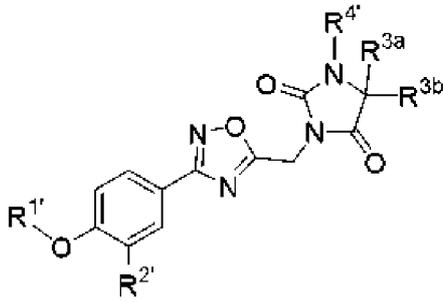
m равно 0 или 1; и

где все другие заместители такие, как определено в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль,

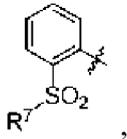
сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте данного изобретения предложены соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой



C_1 - C_6 алкил,

фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним $R^{10'}$, а C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

$R^{2'}$ представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил или галоген;

R^4 представляет собой

водород или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O и S,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и C_1 - C_3 алкила;

R^8 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

C_1 - C_6 алкил- $COOH$,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O и S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₆алкилом, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -C(=O)OH, N(R¹²)₂ и C₃-C₈циклоалкила;

R^{10'} представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или S-CF₃;

каждый R^{12'} независимо выбран из

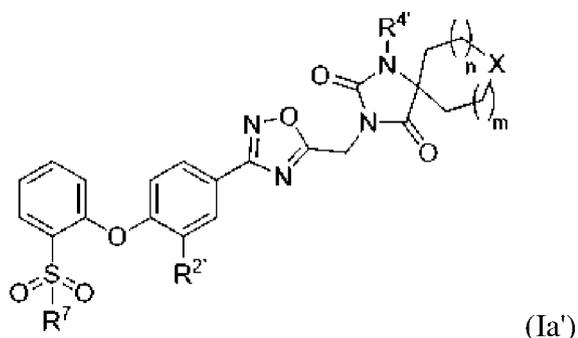
водорода,

C₁-C₆алкила и

-C(=O)R⁸; и

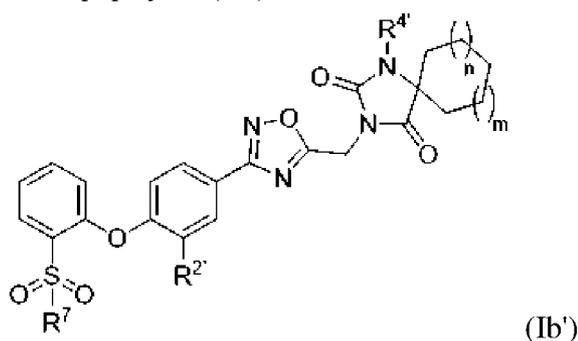
где все другие заместители такие, как определено выше.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ia')



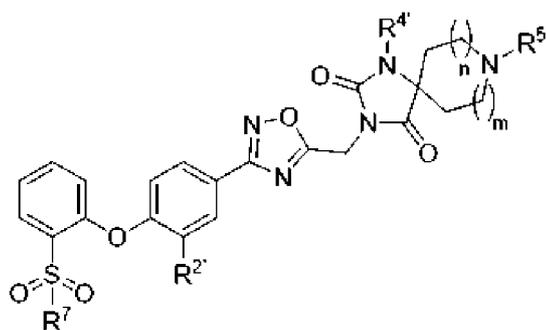
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где X представляет собой NR⁵, O или CH₂, n равно 0 или 1 и m равно 0 или 1, и где R^{2'}, R^{4'}, R⁵ и R⁷ такие, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ib')



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где R^{2'}, R^{4'} и R⁷ такие, как определено в данном документе.

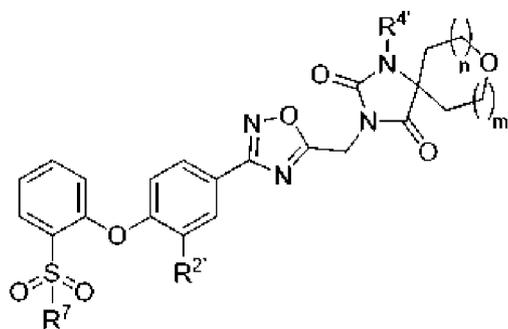
В одном варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ic')



(Ic')

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где $R^{2'}$, $R^{4'}$, R^5 и R^7 такие, как определено в данном документе.

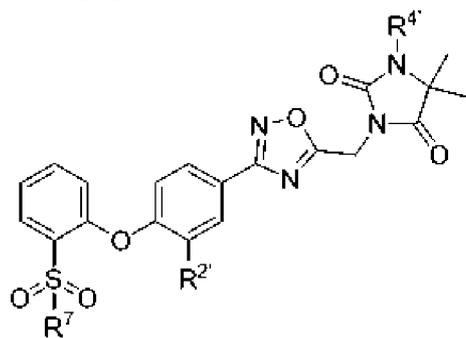
В одном варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Id')



(Id')

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1, и где $R^{2'}$, $R^{4'}$ и R^7 такие, как определено в данном документе.

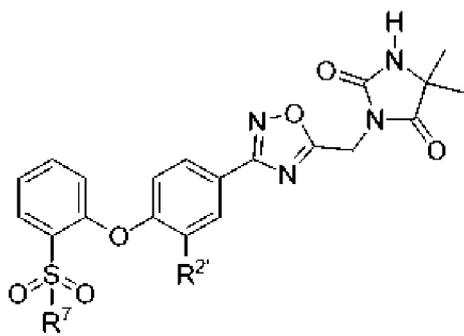
В другом варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ie')



(Ie')

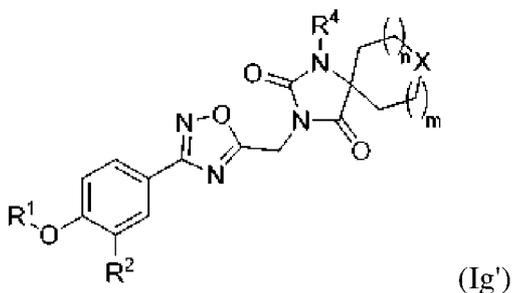
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где $R^{2'}$, $R^{4'}$ и R^7 такие, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (If')



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где $R^{2'}$ и R^7 такие, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ig'):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

$R^{1'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1;

где все другие заместители такие, как определено в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим соединение формулы (I'), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения данного

изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в производстве лекарственного средства для лечения дисфункции мейбомиевых желез.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

В другом аспекте изобретения предложено соединение данного изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением, включающий введение соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в производстве лекарственного средства для лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в лечении синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

В другом аспекте изобретения предложено соединение данного изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

В другом аспекте изобретения предложена кристаллическая форма 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, характеризующийся картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей один или несколько пиков при углах 2-тета, выбранных из $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** представлена иллюстративная рентгеновская дифракционная картина (XRPD) кристаллической формы 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, обозначенной в данном документе как форма А,

при этом по оси X показаны градусы 2θ (2-тета), и по оси Y показана интенсивность. Более подробный перечень пиков XRPD для формы А представлен в таблице 1.

На **фиг. 2** представлен иллюстративный профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, обозначенной в данном документе как форма А. На графике ДСК изображена зависимость теплового потока от температуры образца, при этом скорость изменения температуры составляет примерно 10 К/мин.

На **фиг. 3** представлен иллюстративный профиль термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, обозначенной в данном документе как форма А. Профиль ТГА отображает температурную зависимость потери веса образца в процентах, при этом скорость изменения температуры составляет примерно 10 К/мин.

На **фиг. 4** показано снижение температуры плавления секрета мейбомиевых желез, измеренное после

введения иллюстративных соединений (соединение 57 и соединение 8) при концентрации 1% в глаза крыс.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Определения

Термин «алкил» в данном контексте относится к полностью насыщенному углеводороду с разветвленной или прямой цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой «C₁-C₂алкил», «C₁-C₃алкил», «C₁-C₄алкил», «C₁-C₅алкил», «C₁-C₆алкил», «C₁-C₇алкил», «C₁-C₈алкил», «C₁-C₉алкил» или «C₁-C₁₀алкил», где термины «C₁-C₂алкил», «C₁-C₃алкил», «C₁-C₄алкил», «C₁-C₅алкил», «C₁-C₆алкил», «C₁-C₇алкил», «C₁-C₈алкил», «C₁-C₉алкил» и «C₁-C₁₀алкил» в данном контексте относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере 1 и не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, соответственно. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил.

Термин «алкокси» в данном контексте относится к -О-алкилу или -алкил-О-, где «алкильная» группа такая, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкокси-группа представляет собой «C₁-C₂алкокси-», «C₁-C₃алкокси-», «C₁-C₄алкокси-», «C₁-C₅алкокси-», «C₁-C₆алкокси-», «C₁-C₇алкокси-», «C₁-C₈алкокси-», «C₁-C₉алкокси-» или «C₁-C₁₀алкокси-группу», где термины «C₁-C₃алкокси-», «C₁-

С₄алкокси-», «С₁-С₅алкокси-», «С₁-С₆алкокси-», «С₁-С₇алкокси-», «С₁-С₈алкокси-», «С₁-С₉алкокси-» и «С₁-С₁₀алкокси-группа» в данном контексте относится к -ОС₁-С₂алкилу, -ОС₁-С₃алкилу, -ОС₁-С₄алкилу, -ОС₁-С₅алкилу, -ОС₁-С₆алкилу, -ОС₁-С₇алкилу, -ОС₁-С₈алкилу, -ОС₁-С₉алкилу или -ОС₁-С₁₀алкилу, соответственно. Неограничивающие примеры "алкоксигрупп" включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изопентокси, гексокси, гептокси, октокси, нонокси, декокси и т. п.

Термин «С₃-С₈циклоалкил» в данном контексте относится к полностью насыщенному моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода в качестве членов кольца. Неограничивающие примеры таких «С₃-С₈циклоалкильных» групп включают циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, относится к алкилу, как определено в настоящем документе, в котором по меньшей мере один из атомов водорода алкила заменен на галогенную группу, как определено в данном документе. Галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил, тригалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогенных групп в алкиле. Обычно полигалогеналкил содержит до 6, или 4, или 3, или 2 галогенных групп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена, например трифторметил. Типичные галогеналкильные группы, если не указано иное, включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, в которые по меньшей мере один водород замещен галогеном, например, в случае, где галоген представляет собой фтор: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃, CF₂H-, CF₃CF₂CH(CF₃) или CF₃CF₂CF₂CF₂-.

Термин «С₁-С₆галогеналкил» в данном контексте относится к соответствующему «С₁-С₆алкилу», как определено в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода в «С₁-С₆алкиле» замещен атомом галогена. С₁-С₆галогеналкильные группы могут представлять собой моно-С₁-С₆галогеналкил, где такие С₁-С₆галогеналкильные группы содержат один атом йода, один атом брома, один атом хлора или один атом фтора. Более того, С₁-С₆галогеналкильные группы могут представлять собой С₁-С₆дигалогеналкил, где такие С₁-С₆галогеналкильные группы могут содержать два атома галогена, независимо выбранные из йода, брома, хлора или фтора. Кроме того, С₁-С₆галогеналкильные группы могут представлять собой С₁-С₆полигалогеналкил, где такие С₁-С₆галогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов

галогена или комбинацию из двух или более разных атомов галогена. Такой C_1 - C_6 полигалогеналкил может представлять собой пергалоген- C_1 - C_6 галогеналкил, где все атомы водорода в соответствующем C_1 - C_6 алкиле замещены атомами галогена, и атомы галогена могут быть одинаковыми или могут представлять собой комбинацию разных атомов галогена. Неограничивающие примеры « C_1 - C_6 галогеналкильных групп» включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил.

Используемые здесь термины «галогенный» или «галоген» относятся к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I).

Термин «гетероарил» в данном контексте относится к ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов. Гетероарильные группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать разные гетероатомы. Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как определено для формулы (I) и формулы (I'). Гетероарильные группы могут представлять собой моноциклические кольцевые системы или конденсированные бициклические кольцевые системы. Моноциклические гетероарильные кольца содержат от 5 до 6 атомов в кольце. Бициклические гетероарильные кольца содержат от 8 до 10 атомов. Бициклические гетероарильные кольца включают такие кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с фенильным кольцом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают бензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензимидазолил, циннолинил, фуразанил, фурил, имидазолил, индолил, индолизинил, индазолил, изоиндолил, изохинолинил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксандолил, оксадиазолил (включая 1,3,4-оксадиазолил и 1,2,4-оксадиазолил), пуринил, пиразолил, пирролил, фталазинил, пиридинил (включая 2-, 3- и 4-пиридинил), пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хиноксалинил, хинолинил, хиназолинил, тетразинил, тетразолил, тетразоло[1,5-а]пиридинил, тиазолил, тиадиазолил (включая 1,3,4-тиадиазолил), тиенил, триазинил и триазолил.

Термин «5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца», относится к ароматической 5-6-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца.

Термин «гетероатом» в данном контексте относится к атому азота, кислорода или серы.

Термин «гетероциклоалкил» в данном контексте относится к циклоалкильной группе, как определено в данном документе, имеющей от одного до двух атомов углерода в кольцевой структуре, замещенных одной-двумя группами, независимо выбранными из N, NH, N^{12} , H^{12} , O или S, где R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, а $R^{12'}$ представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или $-C(=O)R^8$. Термин «4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий

от одного до двух членов кольца, независимо выбранных из N, NH, NR¹², NP^{12'}, O или S» в данном контексте относится к 4-6-членному гетероциклоалкилу, который является полностью насыщенной, моноциклической углеводородной кольцевой структурой, содержащей от 4 до 6 членов в кольце, где от одного до двух членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², NP^{12'}, O или -S-, где R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил, а R^{12'} представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C(=O)R^{8'}. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп в данном контексте включают азетидинил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксетан-4-ил, тиетанил, тиетан-2-ил, тиетан-3-ил, тиетан-4-ил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил, пирролидин-5-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил, тетрагидрофуран-5-ил, тетрагидротиенил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил, тетрагидротиен-5-ил, пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил, пиперидин-6-ил, тетрагидропиранил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил, тетрагидропиран-6-ил, тетрагидротиопиранил, тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил, тетрагидротиопиран-6-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил, пиперазин-6-ил, морфолинил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил, морфолин-6-ил, тиоморфолинил, тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил, тиоморфолин-6-ил, оксатианил, оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил, оксатиан-6-ил, дитианил, дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил, дитиан-6-ил, диоксоланил, диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил, диоксолан-5-ил, тиоксанил, тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил, тиоксан-5-ил, дитиоланил, дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил, дитиолан-5-ил, пиразолидинил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил.

Термин «необязательно замещенный» в данном контексте означает, что группа, такая как алкил, гетероарил и гетероциклоалкил, может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, как определено для формулы (I) и формулы (I').

Термин «аморфный», используемый здесь, относится к твердой молекулярной, атомарной и/или ионной форме, которая не является кристаллической. На аморфном твердом веществе невозможно получить определенную картину рентгеновской дифракции.

Термин «практически одинаковые» в отношении положений пиков рентгеновской дифракции означает, что принимаются во внимание различия в типичных положениях и интенсивностях пиков. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пиков ($^{\circ}2\theta$) будут несколько отличаться в зависимости от используемых приборов, как правило, вплоть до $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$. Кроме того, специалист в данной области

техники поймет, что значения относительной интенсивности пика будут несколько отличаться в зависимости от используемых приборов, а также отличаться в зависимости от степени кристалличности, преобладающей ориентации, поверхности полученного образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться исключительно как качественные показатели.

Термин «практически чистый» в данном контексте, если речь идет о форме, такой как форма А, означает соединение 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион, имеющее чистоту выше 90 мас.%, в том числе выше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 мас.%, а также равную или примерно равную 100 мас.% в пересчете на массу соединения. Остальной материал содержит другую(другие) форму(формы) соединения, и/или примеси, образующиеся в результате реакции, и/или примеси, образующиеся в результате обработки, появляющиеся в ходе его получения. Например, кристаллическую форму 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона можно считать практически чистой, поскольку она имеет чистоту более 90 мас.%, измеренную с помощью методов, которые в настоящее время известны и общеприняты в данной области техники, где остальные менее 10 мас.% материала составляют другие формы 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона и/или реакционные примеси и/или технологические примеси.

Термин «полиморф» в данном контексте относится к кристаллическим формам, характеризующимся таким же химическим составом, но разными пространственными положениями молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

Термин «офтальмологически совместимый» в данном контексте относится к препаратам, полимерам и другим материалам и/или лекарственным формам, которые подходят для применения, подразумевающего контакт с тканями глаза людей и животных, и при этом не проявляют чрезмерной токсичности, не вызывают раздражение, аллергические реакции или другие проблемы или осложнения, и их применение соразмерно с обоснованным соотношением польза/риск.

Термин «поверхность глаза» в данном контексте относится к внешней оболочке глаза, которая анатомически включает роговицу (с эпителием, боуменовской мембраной, стромой, Десцементовой оболочкой, эндотелием), конъюнктиву и сочленение роговицы со склерой, т.е. лимб.

Термины «введение», «осуществление введения» и «вводить» в данном контексте относятся к тому, каким образом соединение, предложенное в данном документе (например, соединение формулы (I) или соединение формулы (I')), предоставляется субъекту.

Термин «субъект» или «пациент» в данном контексте относится к живому

организму, страдающему одним или несколькими заболеваниями или нарушениями, описанными в данном документе, которые можно лечить введением описанного здесь фармацевтического состава. Примеры субъектов включают млекопитающих (например, людей и животных, таких как собаки, коровы, лошади, обезьяны, свиньи, морские свинки, овцы, козы, кошки, мыши, кролики, крысы и трансгенные животные, отличные от человека). В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, например, человек, страдающий, подверженный риску развития описанного здесь заболевания, или который потенциально может страдать от этого заболевания. В конкретных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере примерно 18 лет. В конкретных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте от примерно 18 до примерно 75 лет. В конкретных вариантах осуществления субъектом является ребенок человека в возрасте до примерно 18 лет.

Термины «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение» любого заболевания или расстройства в данном контексте относятся к облегчению, смягчению, задержке, уменьшению, обращению вспять или улучшению по меньшей мере одного симптома или признака болезненного состояния у субъекта. В одном варианте осуществления термин «лечение» относится к облегчению, смягчению, задержке, уменьшению, обращению вспять или улучшению по меньшей мере одного симптома или признака, выбранного из патологий выделения из мейбомиевых желез, дисфункции мейбомиевых желез, сухости глаз, секрета из мейбомиевых желез, покраснения краев век, жжения и/или зуда в глазу субъекта, дискомфорта в глазах, эрозии эпителия роговицы, окрашивания глаз и конъюнктивы, и уменьшению размытости и/или нечеткости зрения. Термин «лечение» может также означать купирование, задержку начала (т.е. период до клинического проявления заболевания) и/или снижение риска развития или ухудшения болезненного состояния.

Термин «предотвращать», «предупреждать развитие» или «предотвращать развитие» любого заболевания или расстройства в данном контексте относится к профилактическому лечению заболевания или расстройства или задержке начала или прогрессирования заболевания или расстройства

Термин «фармацевтический состав» в данном контексте относится к соединению, предложенному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, полиморфу или стереоизомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для фармацевтического применения. Композиция, подходящая для фармацевтического применения, может быть стерильной, гомогенной и/или изотонической. Фармацевтические составы могут быть получены в определенных вариантах осуществления в водной форме, например, в предварительно заполненном шприце или в другом одно- или многодозовом контейнере. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав, предложенный в настоящем документе, является офтальмологически совместимой и подходящей для

офтальмологического введения человеку, например, путем поверхностного или местного применения (на глаз или веко) или другими известными способами доставки лекарственного средства.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте относится к веществу, пригодному в получении или применении фармацевтического состава, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие абсорбцию, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие средства, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, известные специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, стр. 1049-1070).

Термин «плацебо» в данном контексте относится к офтальмологическому составу, который включает все компоненты вводимой фармацевтического состава без соединения, предложенного в настоящем документе.

Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к количеству соединения данного изобретения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, повышать активность фермента или белка или смягчать симптомы, облегчать болезненные состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предотвращать заболевание и т.д. В одном варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения данного изобретения, которое при введении субъекту действует как агонист LXR и тем самым по меньшей мере частично облегчает, предотвращает и/или улучшает дисфункцию мейбомиевых желез. В другом варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, предложенного в настоящем документе, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду эффективно для увеличения активности LXR.

Термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирование», используемые в данном документе, относятся к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства или заболевания, или к значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

Термин «X-рецептор печени» или «LXR» в данном контексте относится к ядерному рецептору, участвующему в биосинтезе холестерина. Используемый в данном контексте термин LXR относится как к изоформам LXR α , так и к LXR β белка, обнаруживаемого у млекопитающих, и его фрагментам.

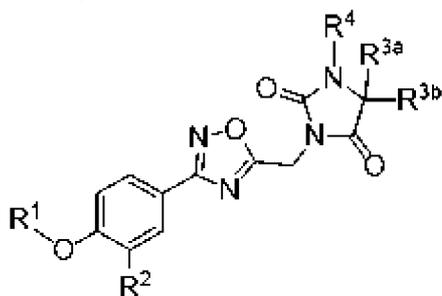
Термин «субъект нуждается в лечении» относится к тому, получит ли такой субъект биологическую, медицинскую пользу или улучшение качества жизни от такого лечения.

Если не указано иное, «соединение, предложенное в настоящем документе» или «соединения, предложенные в настоящем документе» относится к соединениям формулы (I) и их подформулам, включая формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) и (Ig), соединениям формулы (I') и их подформулам, включая формулы (Ia'), (Ib'), (Ic'), (Id'), (Ie'), (If') и (Ig'), а также любые приведенные в качестве примеров соединения и их соли, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и меченые изотопами соединения (включая замещения дейтерием), а также присущие им фрагменты. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, находится в полиморфной форме А. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется картиной XRPD, включающей один или несколько пиков, выбранных из 7,2, 8,2, 10,7, 14,5, 15,0, 20,7, 21,8 \pm 0,2 $^{\circ}$ 2 θ . В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется картиной XRPD, включающей два, три или четыре характерных пика, выбранных из 7,2, 8,2, 10,7, 14,5, 15,0, 20,7, 21,8 \pm 0,2 $^{\circ}$ 2 θ . В других вариантах осуществления форма А характеризуется картиной XRPD, включающей один или несколько пиков, выбранных из фиг. 1, как показано в таблице 1.

Формы единственного числа и аналогичные термины, используемые в данном документе (в частности, в рамках формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или если это явно не противоречит контексту.

Соединения настоящего изобретения

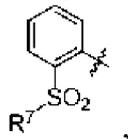
В изобретении предложены соединения, имеющие структуру согласно формуле (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер,



(I),

где

R¹ представляет собой



C₁-C₆алкил,

фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R¹⁰, и C₁-C₆алкил замещен

одним или двумя $-\text{CF}_3$;

R^2 представляет собой $-\text{CF}_3$ или Cl ;

R^{3a} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

R^{3b} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O или S , где гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O или S ,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N , O и S в качестве членов кольца, и

C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$ и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^5 независимо выбран из:

$-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$,

C_1 - C_3 алкила,

C_3 - C_8 циклоалкила и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O или S ,

где C_1 - C_3 алкил необязательно замещен одним R^9 , и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_3 алкилом или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$;

каждый R^6 независимо выбран из $-\text{OH}$ и C_1 - C_3 алкила;

R^7 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

$-\text{N}(\text{R}^{12})_2$,

C_3 - C_8 циклоалкил или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими R¹¹, и C₃-C₈циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -OH;

R⁸ представляет собой

C₁-C₆алкил,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₆алкилом, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -C(=O)OH, N(R¹²)₂ и C₃-C₈циклоалкила;

R⁹ представляет собой

фенил,

C₃-C₈циклоалкил,

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где гетероарил необязательно замещен -OH, гетероциклоалкил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -OH;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил;

каждый R¹¹ независимо выбран из

галогена,

C₁₋₆галогеналкила,

C₁-C₆алкокси-группы,

-N(R¹³)₂,

-OH и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S;

каждый R¹² независимо выбран из H и C₁-C₆алкила, и

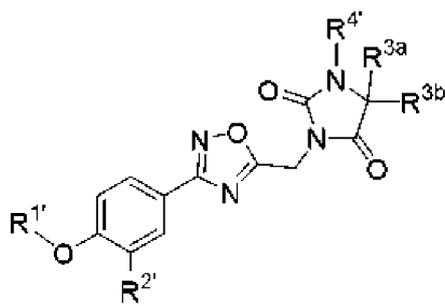
каждый R¹³ независимо выбран из

H и

C₁-C₆алкила,

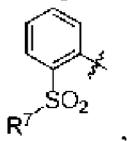
где алкил необязательно замещен -OH или C₁-C₆алкокси-группой.

В другом аспекте данного изобретения предложены соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой



C_1 - C_6 алкил,
фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним $R^{10'}$, а C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил или галоген;

R^4 представляет собой
водород или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O и S,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и C_1 - C_3 алкила;

R^8 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

C_1 - C_6 алкил- $COOH$,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O и S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_6 алкилом, и C_1 - C_6 алкил

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$ и C_3 - C_8 циклоалкила;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $S-CF_3$;

каждый R^{12} независимо выбран из

водорода,

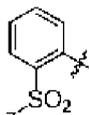
C_1 - C_6 алкила и

$-C(=O)R^8$; и

где все другие заместители такие, как определено выше.

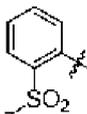
Здесь описаны различные варианты соединений данного изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления. Следующие перечисленные варианты осуществления являются типичными для соединений формулы (I) и соединений формулы (I') данного изобретения:

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где



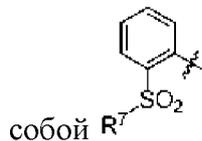
R^1 представляет собой R^7 , C_1 - C_6 алкил, фенил или 5-6-членный гетероарил содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R^{10} , и C_1 - C_6 алкил замещен одним или двумя $-CF_3$.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где



R^1 представляет собой R^7 , C_1 - C_6 алкил или фенил, где фенил необязательно замещен одним R^{10} , и C_1 - C_6 алкил замещен одним или двумя $-CF_3$.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 представляет

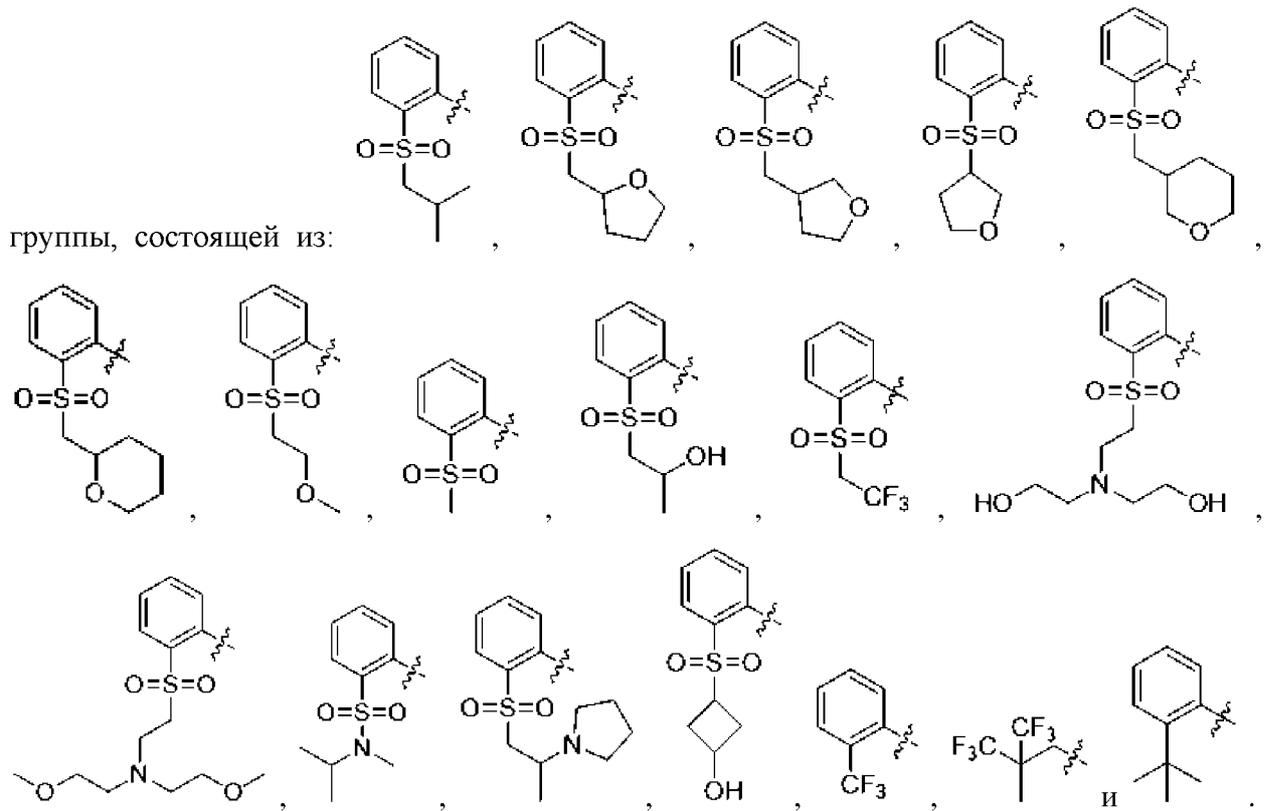


собой R^7 .

Вариант осуществления 4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или двумя $-CF_3$.

Вариант осуществления 5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним R^{10} .

Вариант осуществления 6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 выбран из



Вариант осуществления 7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где:

R^{3a} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$; и

R^{3b} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$.

Вариант осуществления 8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где:

R^{3a} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$; и

R^{3b} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$.

Вариант осуществления 9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где:

R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$; и

R^{3b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -OH или $-N(R^{12})_2$.

Вариант осуществления 10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где:

R^{3a} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и

R^{3b} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

Вариант осуществления 11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^{3b} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

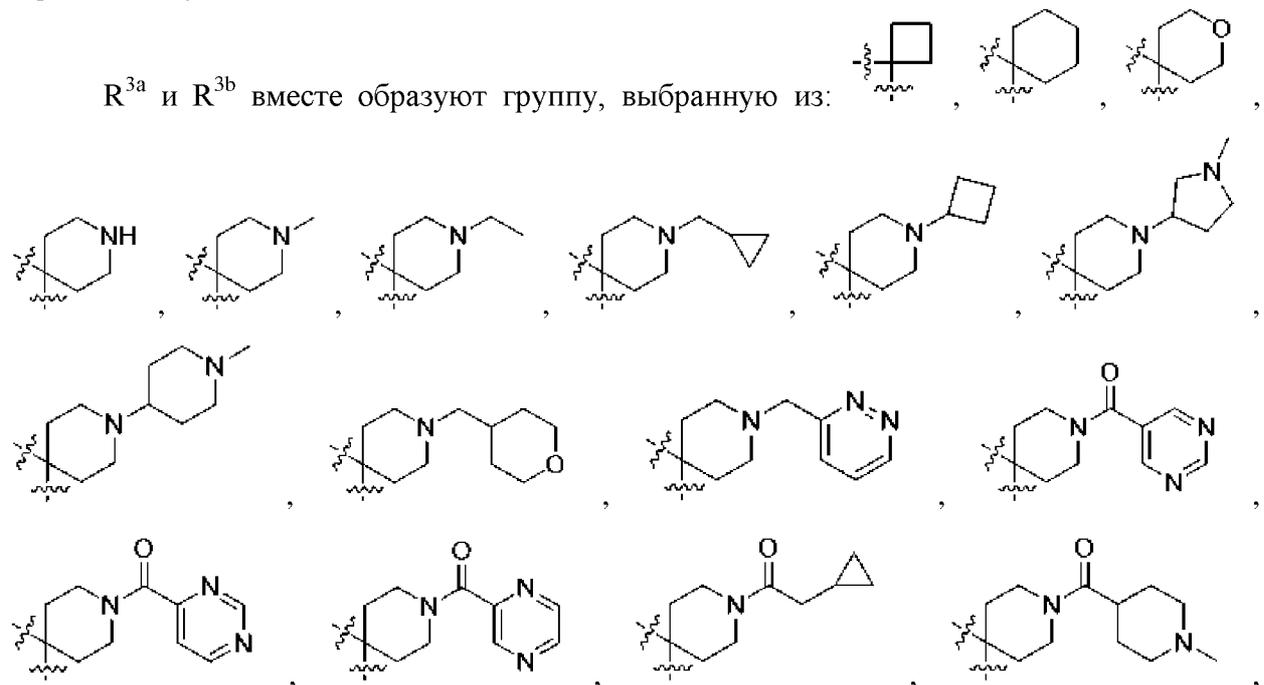
Вариант осуществления 12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где R^{3a} представляет собой H, CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OH$ или

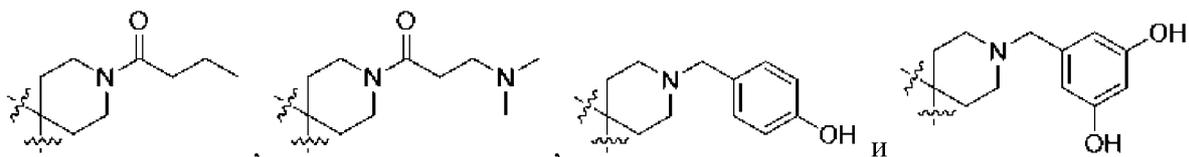


Вариант осуществления 13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним R^5 .

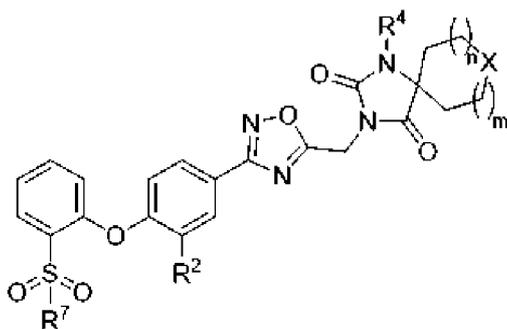
Вариант осуществления 14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 .

Вариант осуществления 15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где:





Вариант осуществления 16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia)

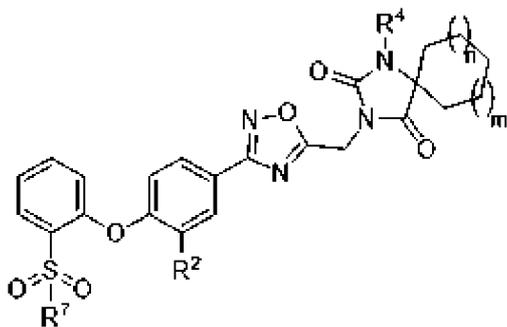
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 17. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



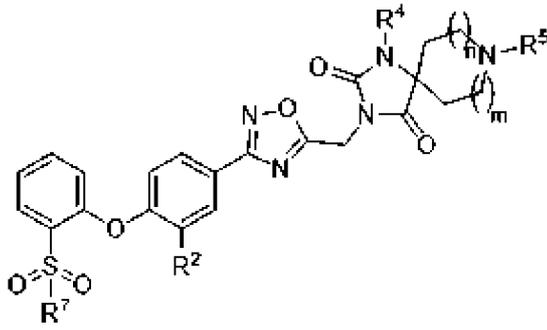
(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 18. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):

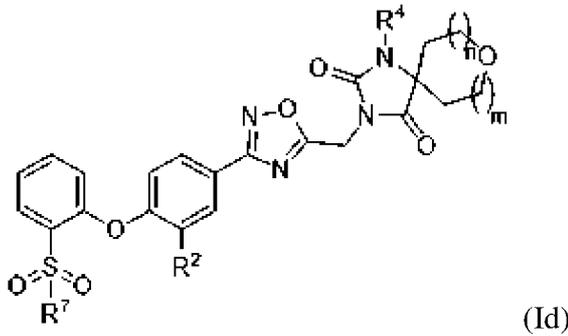


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 19. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):

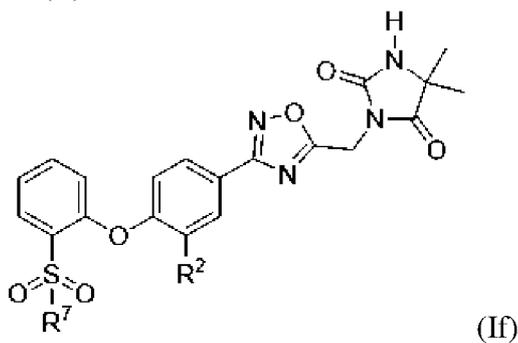


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

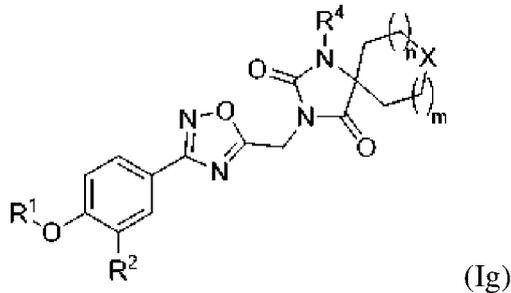
Вариант осуществления 20. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или

стереоизомер, где R^2 и R^7 такие, как определено в данном документе.

Вариант осуществления 21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1;

где все другие заместители такие, как определено в данном документе.

Вариант осуществления 22. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 16, где X представляет собой CH_2 .

Вариант осуществления 23. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 16, где X представляет собой O.

Вариант осуществления 24. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 16, где X представляет собой NR^5 .

Вариант осуществления 25. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-24, где каждый R^5 независимо выбран из $-C(=O)R^8$, C_1 - C_3 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, где C_1 - C_3 алкил необязательно замещен одним R^9 , и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_3 алкилом или $-C(=O)R^8$,

и где R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно

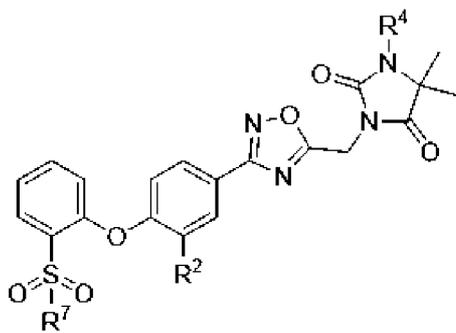
замещен одним C_1 - C_6 алкилом, и C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$ и C_3 - C_8 циклоалкила.

Вариант осуществления 26. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-24, где R^9 представляет собой фенил, C_3 - C_8 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где гетероарил необязательно замещен -OH, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -OH.

Вариант осуществления 27. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-24, где каждый R^5 независимо выбран из $-C(=O)R^8$, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_1 - C_3 алкил необязательно замещен одним R^9 , где R^9 представляет собой фенил, C_3 - C_8 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где гетероарил необязательно замещен -OH, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -OH.

Вариант осуществления 28. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-24, где R^5 представляет собой $-C(=O)R^8$, где R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_6 алкилом, и C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$ и C_3 - C_8 циклоалкила.

Вариант осуществления 29. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-24, где каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный одним R^9 , где R^9 представляет собой фенил, C_3 - C_8 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где гетероарил необязательно замещен -OH, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -OH.



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер.

Вариант осуществления 39. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-38, где:

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-N(R^{12})_2$, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ; и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -ОН.

Вариант осуществления 40. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-38, где:

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-N(R^{12})_2$ или C_3 - C_8 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ; и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -ОН.

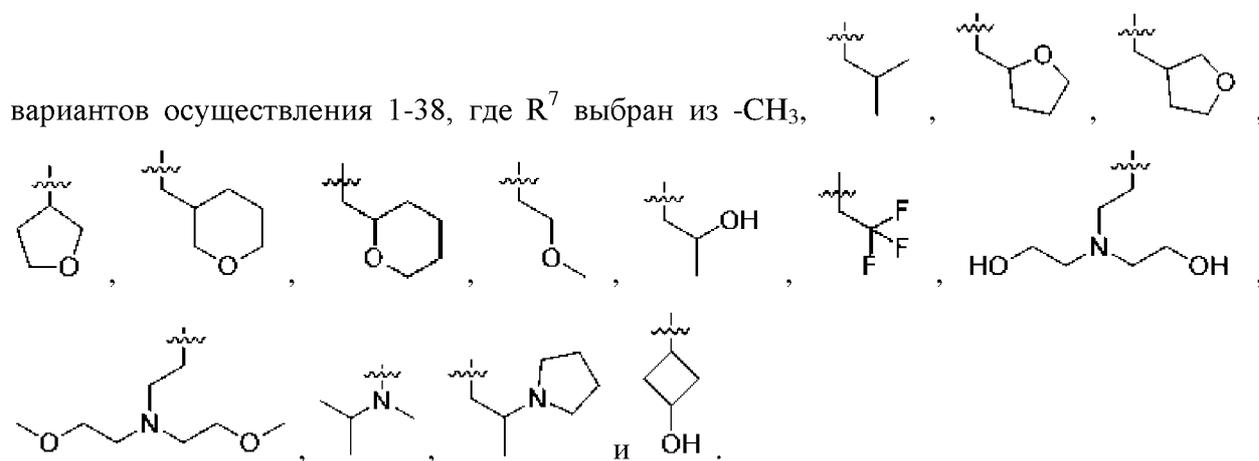
Вариант осуществления 41. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-38, где

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{11} , где каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси-группы, $-N(R^{13})_2$, -ОН и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S.

Вариант осуществления 42. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-38, где R^7 представляет собой CN (R^{12})₂, где каждый R^{12} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила.

Вариант осуществления 43. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-38, где R^7 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими -ОН.

Вариант осуществления 44. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из



Вариант осуществления 45. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-44, где R^2 представляет собой галоген или C_1 - C_6 галогеналкил.

Вариант осуществления 46. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-44, где R^2 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 47. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-44, где R^2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

Вариант осуществления 48. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-44, где R^2 представляет собой $-CF_3$.

Вариант осуществления 49. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-44, где R^2 представляет собой $-Cl$.

Вариант осуществления 50. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из R^6 , 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C_3 - C_8 циклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и C_1 - C_3 алкила.

Вариант осуществления 51. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из R^6 , 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего

от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR¹², O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C₃-C₈циклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -ОН и C₁-C₃алкила, и где каждый R⁶ независимо выбран из -ОН и C₁-C₃алкила.

Вариант осуществления 52. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где

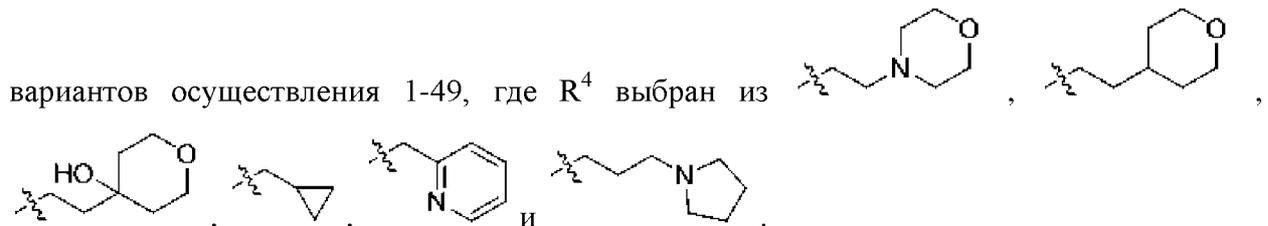
R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из R⁶, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR¹², O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C₃-C₈циклоалкила, и где каждый R⁶ независимо выбран из -ОН и C₁-C₃алкила.

Вариант осуществления 53. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклоалкилом, содержащим от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR¹², O или S.

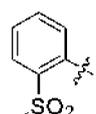
Вариант осуществления 54. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 5-6-членным гетероариллом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца.

Вариант осуществления 55. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 1-49, где R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный C₃-C₈циклоалкилом.

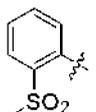
Вариант осуществления 56. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из



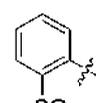
Вариант осуществления 57. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где


 $R^{1'}$ представляет собой $R^{7'}$ -SO₂, C₁-C₆алкил, фенил или 5-6-членный гетероарил содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R^{10'}, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или двумя -CF₃.

Вариант осуществления 58. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где


 $R^{1'}$ представляет собой $R^{7'}$ -SO₂, C₁-C₆алкил или фенил, где фенил необязательно замещен одним R^{10'}, и C₁-C₆алкил замещен одним или двумя -CF₃.

Вариант осуществления 59. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^{1'} представляет


 собой $R^{7'}$ -SO₂.

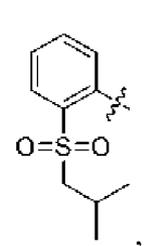
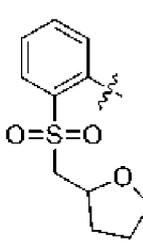
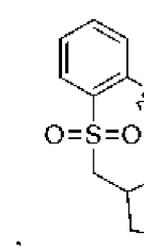
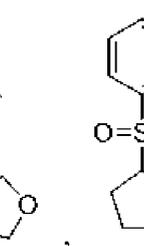
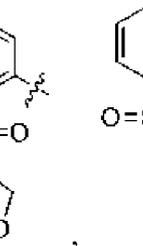
Вариант осуществления 60. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^{1'} представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или двумя -CF₃.

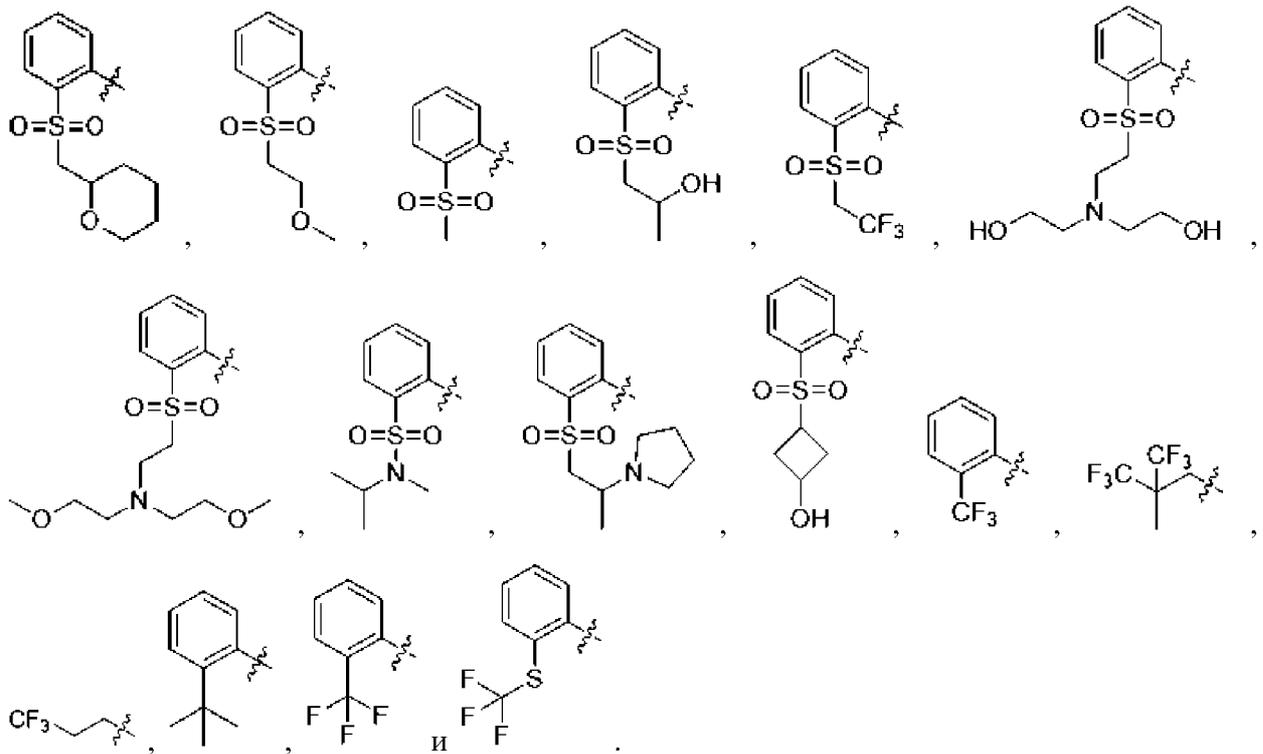
Вариант осуществления 61. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^{1'} представляет собой фенил, замещенный одним R^{10'}.

Вариант осуществления 62. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^{1'} представляет собой 5-6-членный гетероарил содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, где указанный гетероарил замещен одним R^{10'}.

Вариант осуществления 63. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^{1'} выбран из

группы, состоящей из:

 ,  ,  ,  ,  ,



Вариант осуществления 64. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где

R^{3a} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$; и

R^{3b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$.

Вариант осуществления 65. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где

R^{3a} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$; и

R^{3b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$.

Вариант осуществления 66. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где

R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$;

и

R^{3b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН или $-N(R^{12'})_2$.

Вариант осуществления 67. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где

R^{3a} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, и

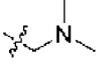
R^{3b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

Вариант осуществления 68. Соединение формулы (I) или его фармацевтически

приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^{3b} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

Вариант осуществления 69. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где R^{3a} представляет собой водород, и R^{3b} представляет собой водород.

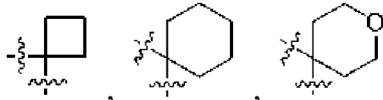
Вариант осуществления 70. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где R^{3a} представляет собой водород, CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, -

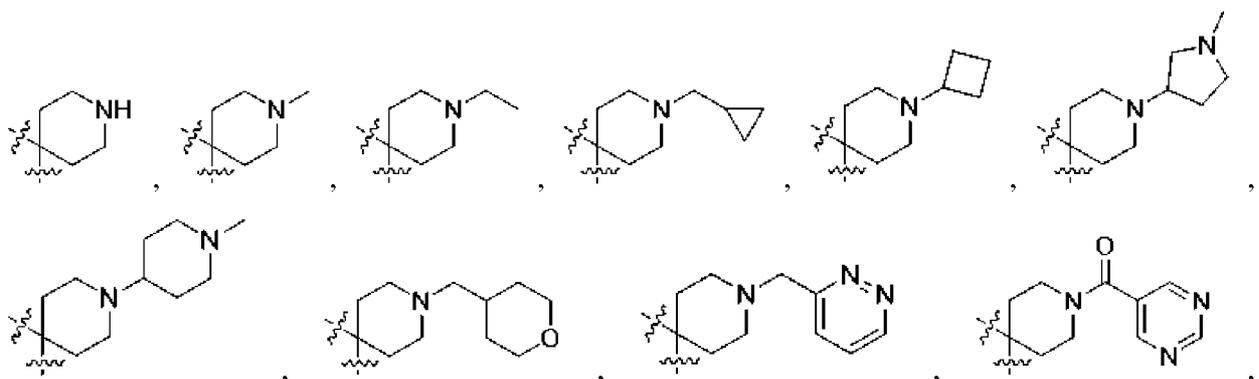
CH_2OH или , и R^{3b} представляет собой водород, CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2O$, или .

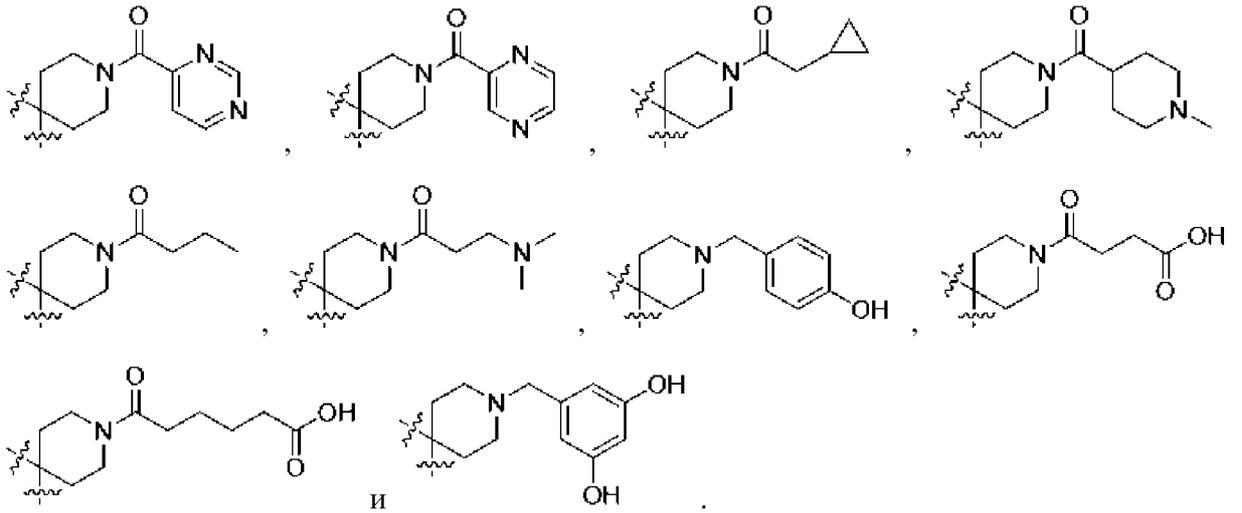
Вариант осуществления 71. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним R^5 .

Вариант осуществления 72. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 .

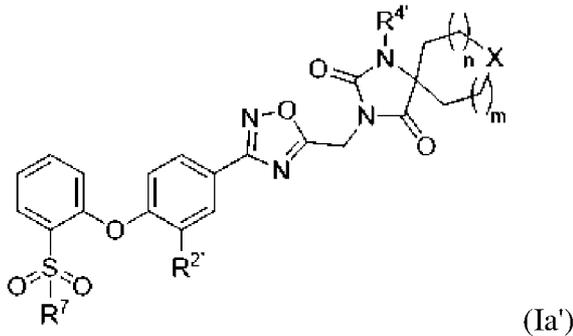
Вариант осуществления 73. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где

R^{3a} и R^{3b} вместе образуют группу, выбранную из: ,





Вариант осуществления 74. Соединение формулы (Г') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (Г') представляет собой соединение формулы (Ia')



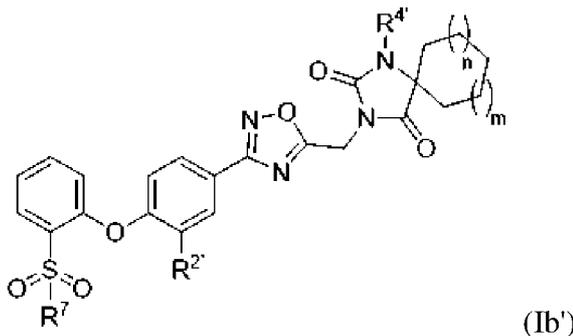
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

X представляет собой NR⁵, CH₂ или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 75. Соединение формулы (Г') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (Г') представляет собой соединение формулы (Ib')



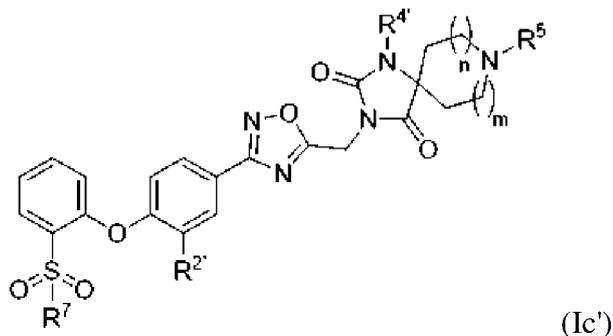
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или

стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 76. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ic')

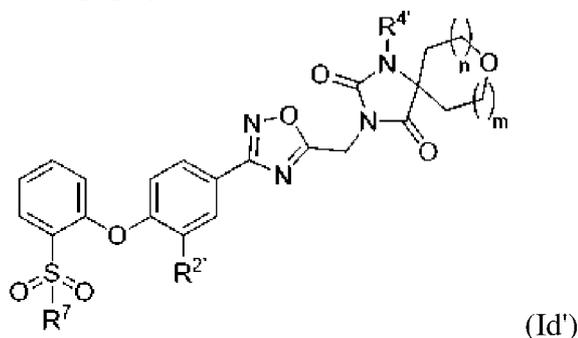


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 77. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Id')

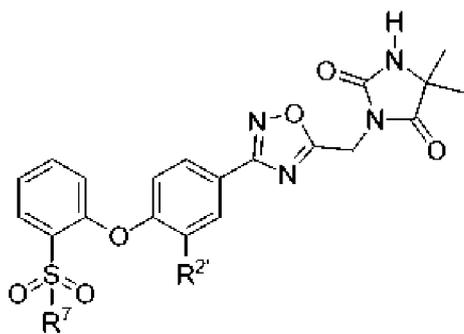


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

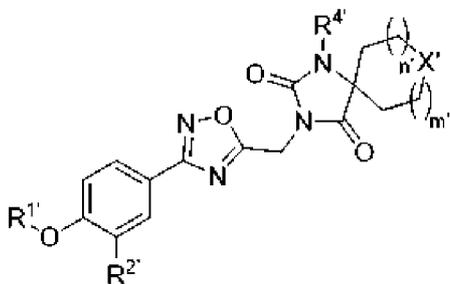
Вариант осуществления 78. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (If')



(If')

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер.

Вариант осуществления 79. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-63, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ig')



(Ig')

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 80. Соединение формулы (Ia') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 74, где X представляет собой CH_2 .

Вариант осуществления 81. Соединение формулы (Ia') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 74, где X представляет собой O.

Вариант осуществления 82. Соединение формулы (Ia') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или вариант осуществления 74, где X представляет собой NR^5 .

Вариант осуществления 83. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где каждый R^5 независимо выбран из $-C(=O)R^8$, C_1 - C_3 алкила, C_3 - C_8 циклоалкил и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2

членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12'}, O или S,

где C₁-C₃алкил необязательно замещен одним R⁹, и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₃алкилом или -C(=O)R^{8'},

и где R^{8'} представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил-COОН, 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12'}, O или S, и

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₆алкилом, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -C(=O)ОН, N(R^{12'})₂ и C₃-C₈циклоалкила;

Вариант осуществления 84. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где R⁹ представляет собой фенил, C₃-C₈циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12'}, O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где гетероарил необязательно замещен -ОН, гетероциклоалкил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -ОН.

Вариант осуществления 85. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где каждый R⁵ независимо выбран из -C(=O)R^{8'}, C₁-C₃алкила и C₃-C₈циклоалкила,

где C₁-C₃алкил необязательно замещен одним R⁹,

где R⁹ представляет собой фенил, C₃-C₈циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12'}, O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

где гетероарил необязательно замещен -ОН, гетероциклоалкил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -ОН.

Вариант осуществления 86. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где R⁵ представляет собой -C(=O)R^{8'},

где R^{8'} представляет собой C₁-C₆алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12'}, O или S, и

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₆алкилом, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -C(=O)ОН, N(R^{12'})₂ и C₃-C₈циклоалкила;

Вариант осуществления 87. Соединение формулы (I') или его фармацевтически

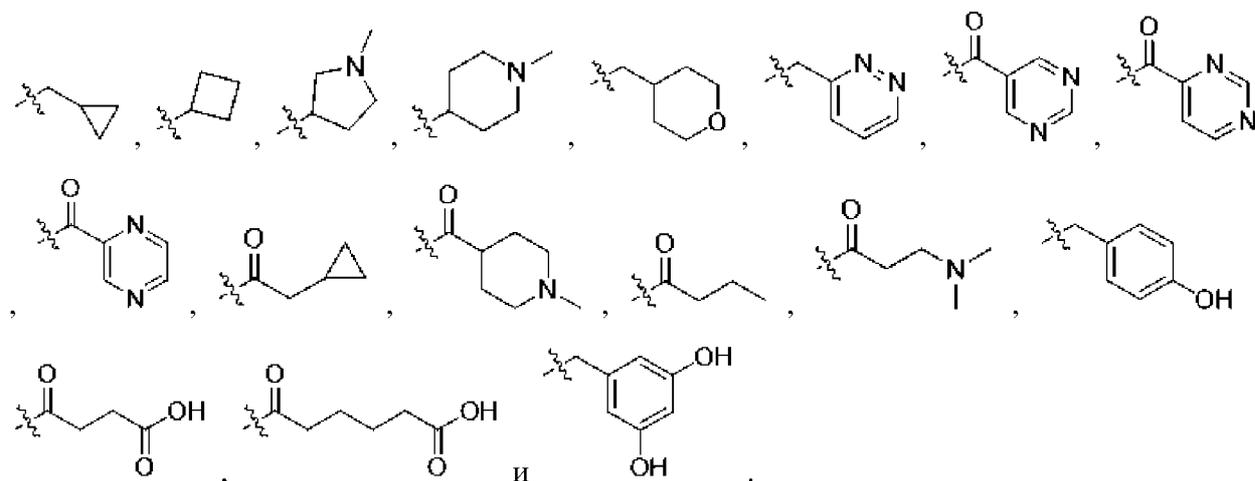
приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^9 ,

где R^9 представляет собой фенил, C_3 - C_8 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, NR^{12} , O или S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

где гетероарил необязательно замещен -OH, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -OH.

Вариант осуществления 88. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где каждый R^5 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил.

Вариант осуществления 89. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-82, где каждый R^5 независимо выбран из CH_3 , $-CH_2CH_3$,



Вариант осуществления 90. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 74-89, где n равно 0 или 1.

Вариант осуществления 91. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 74-89, где n равно 0.

Вариант осуществления 92. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 74-89, где n равно 1.

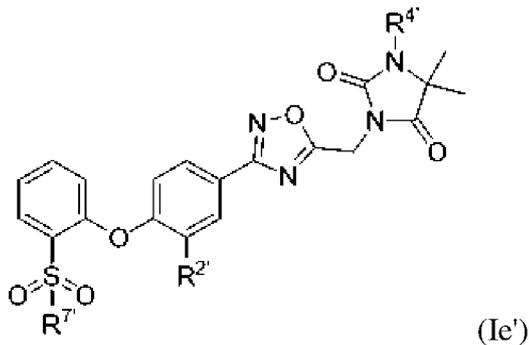
Вариант осуществления 93. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 74-89, где m равно 0 или 1.

Вариант осуществления 94. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из

вариантов осуществления 74-89, где m равно 0.

Вариант осуществления 95. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 74-89, где m равно 1.

Вариант осуществления 96. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-95, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ie')



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер.

Вариант осуществления 97. Соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-96, где:

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-N(R^{12'})_2$, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} , и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -ОН.

Вариант осуществления 98. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-96, где

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-N(R^{12'})_2$ или C_3 - C_8 циклоалкил,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} , и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -ОН.

Вариант осуществления 99. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-96, где

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{11} ,

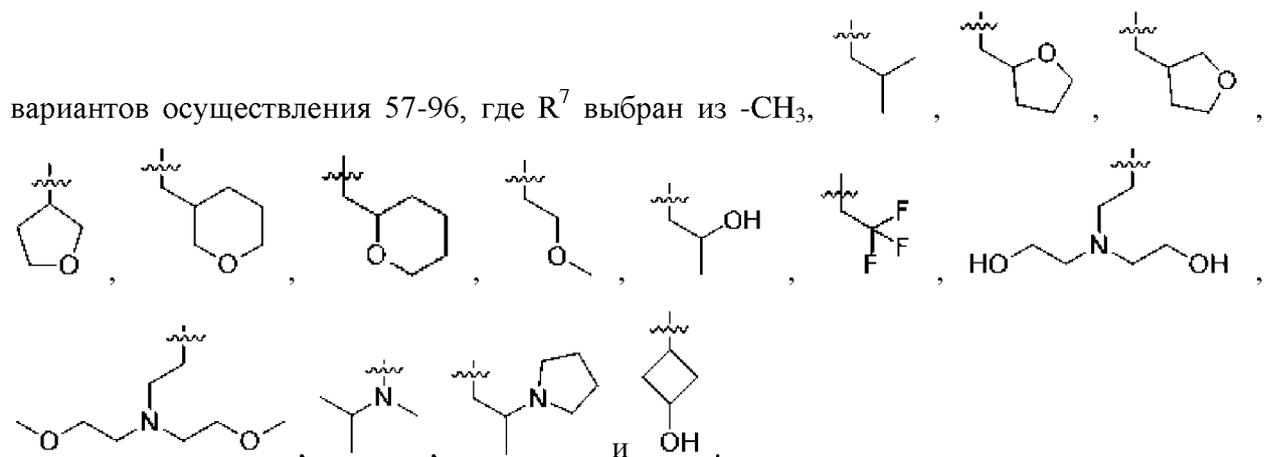
где каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси-группы, $-N(R^{13})_2$, -ОН и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S.

Вариант осуществления 100. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-96, где R^7 представляет собой $C-N(R^{12})_2$,

где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и $-C(=O)R^8$.

Вариант осуществления 101. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-96, где R^7 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими -ОН.

Вариант осуществления 102. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из



Вариант осуществления 103. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-102, где R^2 представляет собой галоген или C_1 - C_6 галогеналкил.

Вариант осуществления 104. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-102, где R^2 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 105. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-102, где R^2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

Вариант осуществления 106. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-102, где R^2 представляет собой $-CF_3$.

Вариант осуществления 107. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-102, где R^2 представляет собой $-Cl$.

Вариант осуществления 108. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя

группами, независимо выбранными из R^6 , 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -ОН и C_1 - C_3 алкила.

Вариант осуществления 109. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где

$R^{4'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из R^6 , 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C_3 - C_8 циклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -ОН и C_1 - C_3 алкила, и где каждый R^6 независимо выбран из -ОН и C_1 - C_3 алкила.

Вариант осуществления 110. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где

$R^{4'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из R^6 , 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и C_3 - C_8 циклоалкила, и где каждый R^6 независимо выбран из -ОН и C_1 - C_3 алкила.

Вариант осуществления 111. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где $R^{4'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклоалкилом, содержащим от 1 до 2 членов в кольце, независимо выбранных из N, NH, $NR^{12'}$, O или S.

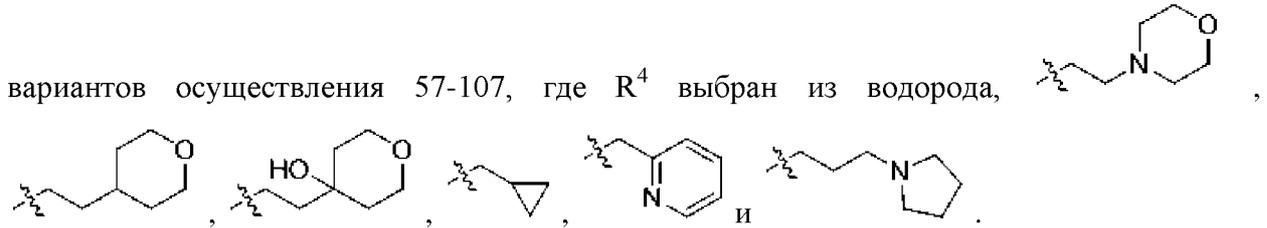
Вариант осуществления 112. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где $R^{4'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-6-членным гетероариллом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца.

Вариант осуществления 113. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где $R^{4'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом.

Вариант осуществления 114. Соединение формулы (I') или его фармацевтически

приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из вариантов осуществления 57-107, где R⁴ представляет собой водород.

Вариант осуществления 115. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или любой из



Вариант осуществления 116. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)-5-пропилимидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-2,4-диона;

2-(4-(5-((4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида;

1-(2-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

2-(4-(5-((8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)феноксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)феноксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

3-((3-(4-(2-(трет-бутил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-(4-гидроксibenзил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-(3,5-дигидроксibenзил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпирролидин-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

8-этил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксифенил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиридазин-3-илметил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил)-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(3-(диметиламино)пропаноил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-4-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-бутирил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиразин-2-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

7-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-(2-морфолиноэтил)-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

5-(гидроксиметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

1-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5-((диметиламино)метил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

(R или S) 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона и

(R или S) 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона или из фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 117. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

2-(4-(5-((8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

2-(4-(5-((4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида и

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 118. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

6-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановой кислоты,

4-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксобутановой кислоты,

6-(1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановой кислоты,

5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-((трифторметил)тио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона и

1,5,5-триметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона

или их фармацевтически приемлемой соли.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), могут быть в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Предполагается, что соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), предложенные в данном документе, включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять, применяя традиционные методики. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то заместитель, представляющий собой циклоалкил, может находиться в цис- или транс-конфигурации. Также предполагается включение всех таутомерных форм.

Любой асимметричный атом (например, углерод или подобный ему) соединений, соответствующих формуле (I), и соединений, соответствующих формуле (I'), может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления энантиомерный избыток (R)- или (S)-конфигурации каждого асимметрического атома составляет не менее 50%, не менее 60%, не менее 70%, не менее 80%, не менее 90%, не менее 95% или не менее 99%. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-форме.

Соответственно, соединение, предложенное в данном документе, может быть в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых геометрических (*цис* или *транс*) стереоизомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий их составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений, соответствующих формуле (I), или соединений, соответствующих формуле (I'), или их промежуточных соединений можно

выделять в виде оптических антиподов известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных на основе оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать таким образом для выделения соединений, соответствующих формуле (I), или соединений, соответствующих формуле (I'), в виде их оптических антиподов, например, с помощью фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O,O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфокислотой. Рацемические соединения, соответствующие формуле (I), соединения, соответствующие формуле (I'), или их рацемические промежуточные соединения также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

В данном контексте термин «изомеры» относится к различным соединениям, соответствующим формуле (I), которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются расположением атомов и конфигурацией, в которой они находятся.

Используемый здесь термин «оптический изомер» или «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения, предложенного в настоящем документе, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к атому углерода, являющемуся хиральным центром. Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, включают энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

Термины «соль» или «соли» в данном контексте относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения, предложенного в настоящем документе. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». «Фармацевтически приемлемые соли» в данном контексте относятся к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, соответствующих формуле (I), или соединений, соответствующих формуле (I'), и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), способны образовывать соли кислот и/или оснований благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп. Квалифицированному специалисту понятно, что можно получать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, соединений, соответствующих формуле (I), или соединений, соответствующих формуле (I'). Эти соли можно приготовить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения или подвергать очищенное соединение в форме его свободной кислоты или свободного основания реакцией с подходящим основанием или кислотой соответственно.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно получать, используя неорганические кислоты и органические кислоты. Неорганические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную

кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, шавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, толуолсульфоновою кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получать с неорганическими и органическими основаниями, такими как карбоксилатные, сульфонатные и фосфатные соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

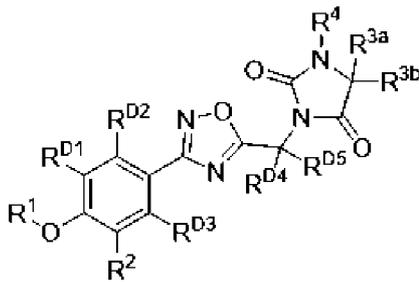
В других вариантах осуществления неорганические основания, из которых могут быть получены соли соединений, соответствующих формуле (I), и соединений, соответствующих формуле (I'), включают, например, соли аммония и металлов из групп I–XII периодической таблицы Менделеева. В определенных вариантах осуществления соли получали с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает как немеченные изотопами формы, также меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть введены в соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, введение определенных изотопов, в частности дейтерия (т.е. ^2H или D), может предоставлять определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением

терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении, предложенном в данном документе. Концентрацию дейтерия можно выразить через коэффициент изотопного обогащения. «Коэффициент изотопного обогащения» в данном контексте означает соотношение между содержанием изотопов и распространенностью в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении, предложенном в настоящем изобретении, указан как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Понятно, что термин «коэффициент изотопного обогащения» применим в отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

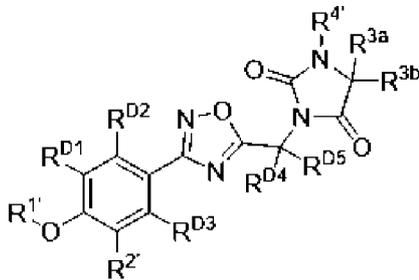
Например, формула (I) может быть дейтерирована, как показано в формуле (Ih):



(Ih)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 такие, как определено в формуле (I); каждый из R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} и R^{D5} независимо представляет собой D или водород.

Например, формула (I') может быть дейтерирована, как показано в формуле (Ih')



(Ih')

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 такие, как определено в формуле (I'); каждый из R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} и R^{D5} независимо представляет собой D или водород.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения,

соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , соответственно. Соответственно, понятно, что соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), охватывают соединения, которые включают один или несколько любых из вышеупомянутых изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или те, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченые изотопами соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. В частности, меченое ^{18}F соединение может быть особенно пригодным для исследований с помощью PET или SPECT. Меченые изотопами соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), как правило, можно получать обычными методиками, известными специалистам в данной области, или с помощью процессов, аналогичных тем, которые описаны в прилагаемых примерах и получениях, с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо использовавшегося ранее немеченого реагента.

На протяжении всего настоящего описания и формулы изобретения, которая следует далее, если контекст не предусматривает иное, слово «содержать» или его такие варианты, как «содержит» и «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанных целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение любых других целых чисел или стадий или группы целых чисел или стадий.

Если существует несоответствие между изображенной структурой и химическим названием, данным этой структуре, изображенной структуре следует предоставить большее предпочтение. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должны интерпретироваться как охватывающие все стереоизомеры структуры или части структуры.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Использование всех возможных примеров или вводных слов перед примерами (например, «такой как»), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Общие процедуры синтеза

Как правило, соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), можно синтезировать способами, описанными в приведенных ниже примерах. Специалисту понятно, что пути синтеза общего характера,

подробно описанные ниже, показывают обычные реакции для соответствующих превращений исходных материалов. Конкретные условия проведения реакций не приведены, но они хорошо известны специалистам в данной области техники, и подразумевается, что соответствующие условия известны специалисту в пределах общих знаний в данной области. Исходные вещества либо являются соединениями, поступающими в продажу, либо представляют собой известные соединения, и их можно получить согласно процедурам, описанным в органической химии.

Соединения, соответствующие формуле (I), и соединения, соответствующие формуле (I'), можно получать, например, используя реакции и методики, описанные ниже и в примерах. Реакции можно проводить в растворителе, соответствующем применяемым реагентам и материалам, и пригодном для выполняемого преобразования. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Это иногда требует решения, заключающегося в изменении порядка стадий синтеза или выборе одной конкретной схемы способа вместо другой с целью получить требуемое соединение по настоящему изобретению.

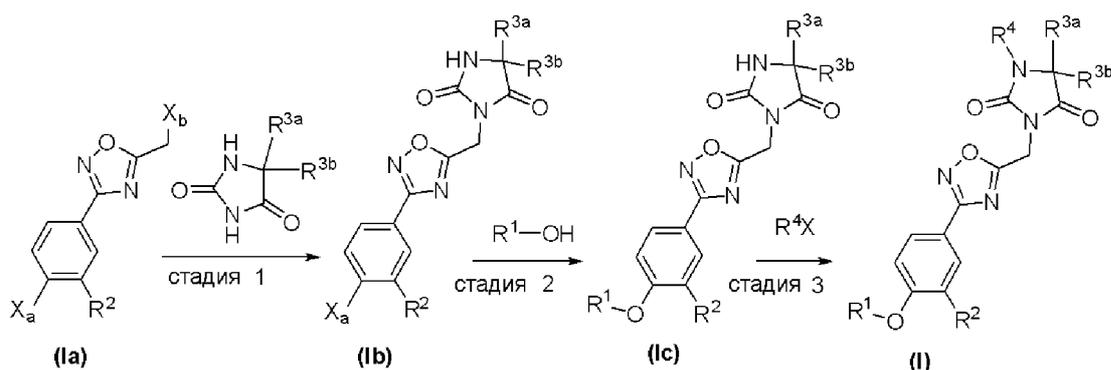
Различные заместители в промежуточных продуктах синтеза и конечных продуктах, представленные на приведенных ниже схемах реакций, могут присутствовать в их полностью преобразованных формах с подходящими защитными группами, если это необходимо, как известно специалисту в данной области техники, или в формах предшественников, которые позже могут быть переработаны в их окончательные формы способами, известными специалисту в данной области техники. Заместители также можно вводить на различных стадиях по всей синтетической последовательности или после завершения синтетической последовательности. Во многих случаях можно использовать обычно используемые преобразования функциональных групп для превращения одного промежуточного соединения в другое промежуточное соединение или одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) или одного соединения формулы (I') в другое соединение формулы (I'). Примерами таких преобразований являются превращение сложного эфира или кетона в спирт; превращение сложного эфира в кетон; взаимопревращения сложных эфиров, кислот и амидов; алкилирование, ацилирование и сульфонилирование спиртов и аминов и многие другие. Заместители также можно вводить с помощью обычных реакций, таких как алкилирование, ацилирование, галогенирование или окисление. Такие преобразования хорошо известны в данной области техники и во многих справочных руководствах описаны процедуры и способы таких преобразований. Некоторыми справочными руководствами, в которых приведены примеры и ссылки на первоисточники по органическому синтезу для различных превращений функциональных групп, а также других превращений, обычно используемых в области органического синтеза, являются публикации March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group

Transformations, Katritzky и др. (редакторы серии), Pergamon (1995) и Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (редакторы серии), Pergamon (1991). Также следует понимать, что другим важным моментом при планировании любого пути синтеза в данной области является продуманный выбор защитных групп, использующихся для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Множество защитных групп в одной и той же молекуле можно выбрать так, чтобы каждую из этих защитных групп можно было удалить без удаления других защитных групп в той же молекуле или несколько защитных групп можно было удалить на одной стадии реакции в зависимости от необходимого результата. Общеизвестным источником, в котором описаны многие альтернативы, для опытного специалиста-практика является публикация Greene и Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999).

Общие способы синтеза соединений формулы (I) и соединения формулы (I') представлены ниже на схемах I-VIII, где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^7 такие, как описано в данном документе, а X_a , X_b и каждый из X независимо выбран из F, Cl и Br. Кроме того, X_a и X_b разные, если они одновременно присутствуют в одной и той же структуре.

На приведенной ниже схеме I показан подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'). На стадии 1 гидантоиновый фрагмент присоединяют к промежуточному соединению (Ia), получая промежуточное соединение (Ib), затем на стадии 2 к промежуточному соединению (Ib) присоединяют группу R^1 , получая промежуточное соединение (Ic). На стадии 3 алкилированием гидантоинового фрагмента к промежуточному соединению (Ic) присоединяют группу R^4 , в результате чего получают соединения формулы (I) или соединения формулы (I').

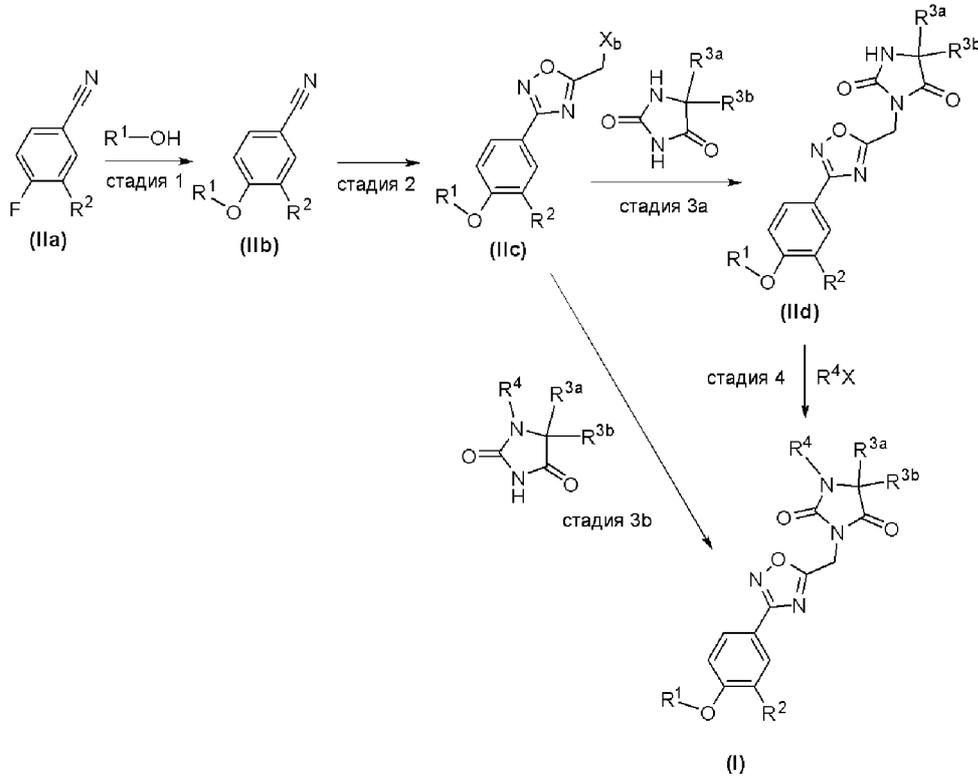
Схема I



На приведенной ниже схеме II показан другой подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'), где на стадии 1 к промежуточному соединению (IIa) присоединяют группу R^1 , получая промежуточное соединение (IIb), а на последующей стадии 2 получают оксадиазольный фрагмент путем обработки нитрила гидроксилламином, затем хлорацетилхлоридом, получая промежуточное соединение (IIc). Затем на стадии 3а к промежуточному соединению (IIc) присоединяют гидантоиновый фрагмент, получая промежуточное соединение (IId). На стадии 4 алкилированием

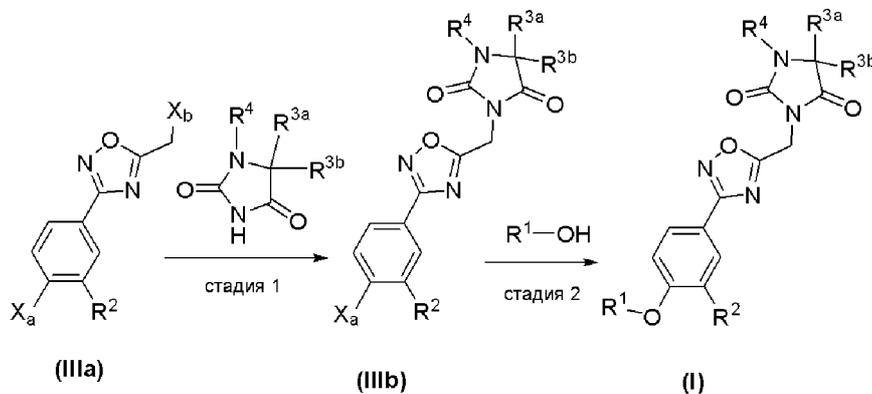
гидантоинового фрагмента к промежуточному соединению (IIc) присоединяют группу R^4 , в результате чего получают соединения формулы (I) или соединения формулы (I'). В альтернативном случае, на стадии 3a гидантоиновый фрагмент, который содержит группу R^4 , присоединяют к промежуточному соединению (IIc), получая соединения формулы (I) или соединения формулы (I').

Схема II



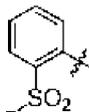
На приведенной ниже схеме I показан другой подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'). На стадии 1 гидантоиновую группу, которая содержит группу R^4 , присоединяют к промежуточному соединению (IIIa), после чего на стадии 2 к промежуточному соединению (IIIb) присоединяют группу R^1 , в результате чего получают соединения формулы (I) или соединения формулы (I').

Схема III

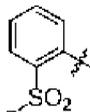


На приведенной ниже схеме IV показан другой подход к синтезу соединений

формулы (I) или соединений формулы (I'), где на стадии 1 к промежуточному соединению (IVa) присоединяют группу R^1 с помощью реакции сочетания путем нуклеофильного замещения в ароматическое ядро, получая промежуточное соединение (IVb), а на последующей стадии 2 получают оксадиазольный фрагмент путем обработки нитрила гидроксиламином, затем хлорацетилхлоридом, получая промежуточное соединение (IVc). Затем на стадии 3а к промежуточному соединению (IVc) присоединяют гидантоиновый фрагмент, получая промежуточное соединение (IVd). На стадии 4 алкилированием гидантоинового фрагмента к промежуточному соединению (IVc) присоединяют группу R^4 , в результате чего получают соединения формулы (I) или соединения формулы (I').

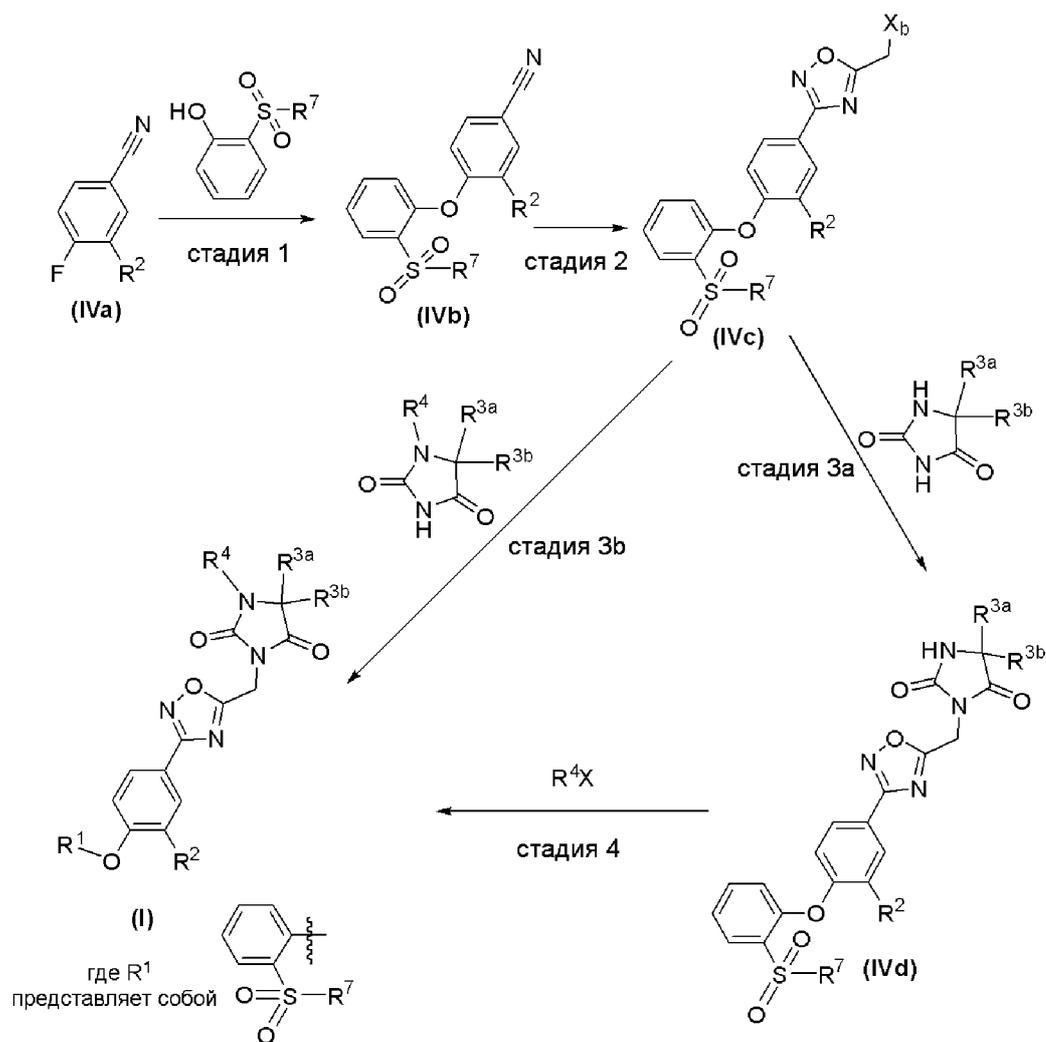


где R^1 представляет собой R^7 . В альтернативном случае, на стадии 3b к промежуточному соединению (IVc) присоединяют гидантоиновый фрагмент, который содержит группу R^4 , получая соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), где R^1



представляет собой R^7 .

Схема IV



На приведенной ниже схеме V показан другой подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'), где на стадии 1 к промежуточному соединению (Va) присоединяют группу R¹ с помощью реакции сочетания путем нуклеофильного замещения в ароматическое ядро, получая промежуточное соединение (Vb), а на последующей стадии 2 получают оксадиазольный фрагмент путем обработки нитрила гидроксиламином, затем хлорацетилхлоридом, получая промежуточное соединение (Vc). Окислением серы в промежуточном соединении (Vc) на стадии 3 получают промежуточное соединение (Vd), в результате чего на стадии 4а к промежуточному соединению (Vd) затем присоединяют гидантоиновый фрагмент, получая промежуточное соединение (Ve). На стадии 5 алкилированием гидантоинового фрагмента к промежуточному соединению (Ve) присоединяют группу R⁴, в результате чего получают

соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), где R¹ представляет собой . В альтернативном случае, на стадии 4б к промежуточному соединению (Vd)

присоединяют гидантоиновый фрагмент, который содержит группу R^4 , получая

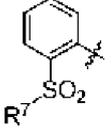
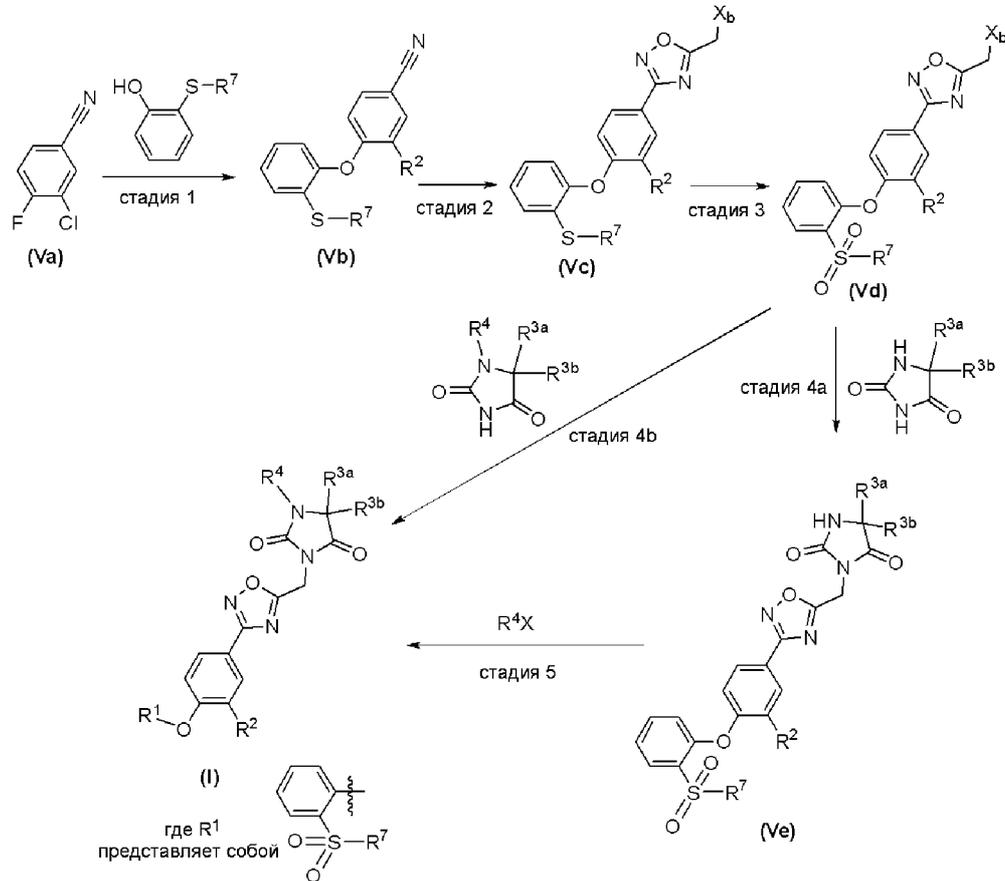
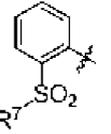
соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), где R^1 представляет собой .

Схема V



На приведенной ниже схеме VI показан подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'). За стадией 1, после присоединения гидантоинового фрагмента к промежуточному соединению (Via) следует присоединение R^1 к промежуточному соединению (Vib) с помощью реакции сочетания путем нуклеофильного замещения в ароматическое ядро на стадии 2, при этом получая промежуточное соединение (Vc). На стадии 3 алкилированием гидантоинового фрагмента в промежуточном соединении (Vc) присоединяют группу R^4 , получая промежуточное соединение (Vd). На последующей на стадии 4b окислением серной группы в промежуточном соединении (Vd) получают соединения формулы (I) или соединения

формулы (I'), где R^1 представляет собой . В альтернативном случае, окислением серы в промежуточном соединении (Vc) на стадии 4a с последующим алкилированием

гидантоинового фрагменте в промежуточном соединении (VIe) на стадии 5, чтобы присоединить группу R^4 , также получают соединения формулы (I) или соединения

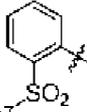
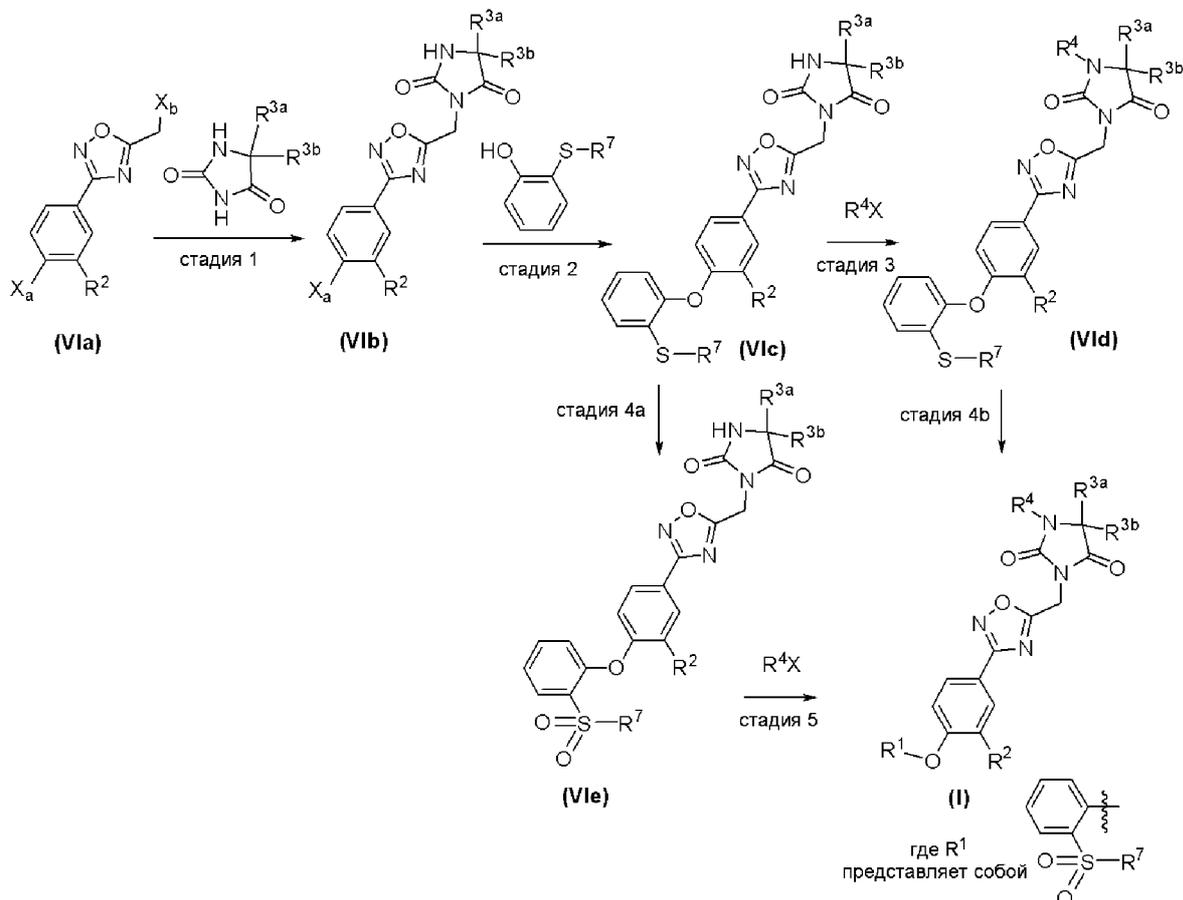
формулы (I'), где R^1 представляет собой .

Схема VI



На Схеме VII ниже показан другой подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'). На стадии 1 гидантоиновую группу, которая содержит группу R^4 , присоединяют к промежуточному соединению (VIIa), после чего на стадии 2 к промежуточному соединению (VIIb) присоединяют группу R^1 с помощью реакции сочетания путем нуклеофильного замещения в ароматическое ядро, получая промежуточное соединение (VIIc). На последующей стадии 3 окислением серной группы в промежуточном соединении (VIIc) получают соединения формулы (I) или соединения

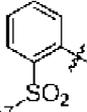
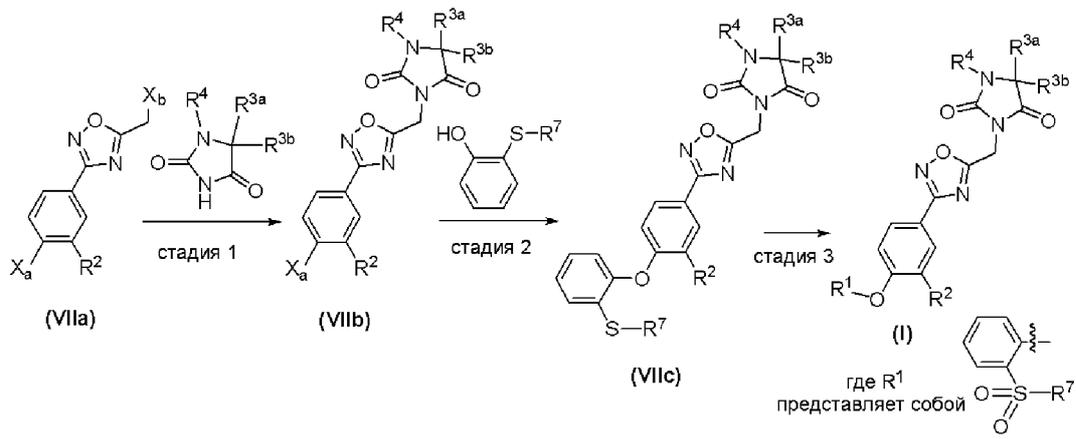
формулы (I'), где R^1 представляет собой .

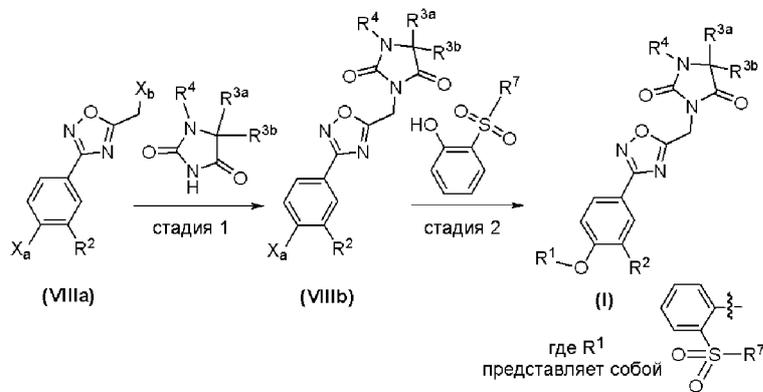
Схема VII



На Схеме VIII ниже показан другой подход к синтезу соединений формулы (I) или соединений формулы (I'). На стадии 1 гидантоиновую группу, которая содержит группу R⁴, присоединяют к промежуточному соединению (VIIIa), после чего на стадии 2 к промежуточному соединению (VIIIb) присоединяют группу R¹ с помощью реакции сочетания путем нуклеофильного замещения в ароматическое ядро, получая соединения

формулы (I) или соединения формулы (I'), где R¹ представляет собой

Схема VIII



Фармацевтические составы

Соединения формулы (I), соединения формулы (I') и их подформулы, описанные в настоящем документе, можно вводить сами по себе или в фармацевтическом составе в качестве активного ингредиента. Соответственно, в настоящем документе предложены фармацевтические составы, содержащие соединения формулы (I), соединения формулы (I') или их подформулы, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Способы приготовления различных фармацевтических составов известны специалистам в данной области, и их можно найти, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (текущее издание);

Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (Lieberman, Lachman и Schwartz, редакторы), текущее издание, опубликованное Marcel Dekker, Inc., а также в Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, редактор), 1553-1593 (текущее издание).

Способ введения и фармацевтический состав тесно связаны с терапевтическими количествами соединений или составов, которые желательны и эффективны для данного лечебного применения. Предлагаемые здесь фармацевтические составы можно приготовить для офтальмологического, внутриглазного, местного и чрескожного введения. В конкретных вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы подходят для глазного введения. Для приготовления фармацевтических составов активный ингредиент можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями в соответствии с обычными методиками составления фармацевтических составов. Носитель(-и) может(-гут) принимать самые разнообразные формы в зависимости от желательной для введения формы препарата.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, составлены в виде растворов, суспензий, гелей, кремов, мазей, липосом, глазных вкладышей или других фармацевтических составов, подходящих, в конкретных вариантах осуществления, для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края глаза, ресницы и/или край века для доставки состава к мейбомиевой железе. В некоторых вариантах осуществления можно использовать жидкие (водные или неводные) растворы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы готовят в виде глазных капель для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края века, ресницы и/или края глаза, чтобы доставить композицию в мейбомиеву железу. Нанесение фармацевтического состава может быть выполнено с помощью аппликатора, такого как палец субъекта, Weck-Cel®, Q-tip® или другого устройства, способного доставлять состав к веку, ресницам и/или краю века для того, чтобы доставить препарат в мейбомиеву железу. Предлагаемые здесь фармацевтические составы могут быть вязкими или полувязкими; жидкими, твердыми или полутвердыми; водными или неводными, в зависимости от места нанесения, дозы, растворимости лекарственного средства и множества других факторов, которые учитываются специалистами в данной области.

В предлагаемом здесь фармацевтическом составе можно использовать любой из множества носителей. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой неводный носитель (например, масло или смесь масел), имеющий вязкость в пределах от примерно 50 до примерно 1000 сП, от примерно 50 до примерно 500 сП, от примерно 50 до примерно 200 сП или от примерно 60 до примерно 120 сП. В некоторых вариантах осуществления неводный носитель содержит масло, например, растительные масла, силиконовые масла, минеральное масло или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления носитель может представлять собой жидкий парафин, белый вазелин, очищенный ланолин, гелеобразующий углеводород, полиэтиленгликоль, гидрофильную мазевую основу, белую мазевую основу,

абсорбирующую мазевую основу, мазевую основу Макрогол, простую мазевую основу и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав может включать мономерный полиол, такой как глицерин, пропиленгликоль и этиленгликоль, полимерные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, сложные эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилцеллюлоза; декстраны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин, полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и повидон; карбомеры, такие как карбомер 934Р, карбомер 941, карбомер 940 и карбомер 974Р; и смолы, такие как НР-гуар.

Дополнительные формообразующие необязательно могут быть включены в предложенные здесь фармацевтические составы. Примеры дополнительных формообразующих включают, например, усилители тонуса, консерванты, солюбилизаторы, нетоксичные формообразующие, смягчающие средства, секвестрирующие средства, регуляторы рН, сорастворители, вещества, повышающие вязкость, и их комбинации.

Для корректировки рН, например, до физиологического рН, можно использовать буферы. В некоторых вариантах осуществления рН фармацевтического состава поддерживают в пределах от примерно 4,0 до примерно 8,0, например, от примерно 4,0 до примерно 6,0, например, от примерно 6,5 до примерно 7,8. Можно добавлять подходящие буферы, такие как, например, борная кислота, борат натрия, цитрат калия, лимонная кислота, бикарбонат натрия, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и различные смешанные фосфатные буферы (включая комбинации Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 и KH_2PO_4) и их смеси. Как правило, буферы можно использовать в количествах в пределах массовой доли от примерно 0,05 до примерно 2,5%, например, от примерно 0,1 до примерно 1,5%.

При необходимости тоничность можно регулировать с помощью веществ, повышающих тоничность. Такие вещества могут быть, например, ионного и/или неионного типа. Примеры ионных усилителей тоничности включают, например, галогениды щелочных или земельных металлов, такие как, например, CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr или NaCl , Na_2SO_4 или борную кислоту. Неионные усилители тоничности включают, например, мочевины, глицерин, сорбит, маннит, пропиленгликоль или декстрозу. В одном варианте осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы могут иметь осмоляльность от примерно 225 до примерно 400 миллиосмолей на килограмм (мОсм/кг). В одном варианте осуществления достигается осмоляльность от примерно 280 до примерно 320 мОсм.

В дополнительных вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы, такие как составы для местного применения, могут дополнительно содержать консервант. Консервант обычно можно выбирать из соединений четвертичного аммония, таких как хлорид бензалкония, хлорид бензоксония (например, N-бензил-N-(C8-C18 диметиламмоний хлорид) и т.п. Примеры консервантов, отличных от солей четвертичного аммония, включают, например, алкилртутные соли

тиосалициловой кислоты, такие как, например, тиомерсал, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути или борат фенилртути, перборат натрия, хлористокислый натрий, парабены, такие как, например, метилпарабен или пропилпарабен, спирты, такие как, например, хлорбутанол, бензиловый спирт или фенилэтанол, производные гуанидина, такие как, например, хлоргексидин или полигексаметиленбигуанид, перборат натрия или сорбиновая кислота. При необходимости в фармацевтическую композицию, предлагаемую в данном изобретении, можно добавлять достаточное количество консерванта для обеспечения защиты от вторичного загрязнения во время использования, вызванного бактериями и грибами. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы, такие как составы для местного применения, могут дополнительно содержать Polyquad®. В другом варианте осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы не содержат консерванта.

Предлагаемые здесь фармацевтические составы могут дополнительно содержать солюбилизатор. Подходящие солюбилизаторы включают, но не ограничиваются ими, тилоксапол, сложные эфиры глицерина и полиэтиленгликоля жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля жирных кислот, полиэтиленгликоли, простые эфиры глицерина или циклодекстрины.

Предлагаемые здесь фармацевтические составы могут дополнительно содержать нетоксичные формообразующие, такие как эмульгаторы, смачивающие средства или наполнители, например, полиэтиленгликоли с обозначением 200, 300, 400 и 600, или карбовакс с обозначением 1000, 1500, 4000, 6000 и 10000. Количество и тип добавляемого формообразующего соответствуют конкретным требованиям и обычно находятся в пределах массовой доли от примерно 0,0001 до примерно 90%. Другие соединения также могут быть добавлены к фармацевтическим составам, предлагаемым в данном документе, для корректировки (например, увеличения) вязкости носителя. Примеры веществ, повышающих вязкость, включают, но не ограничиваются ими, полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры из ряда целлюлозы, виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты.

Дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей будут варьироваться в зависимости от, например, конкретного состояния, подлежащего лечению, желаемого эффекта и способа введения. В определенных вариантах осуществления концентрация (масс./об.) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет от примерно 0,1% до примерно 5,0%. В определенных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до

примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет не более примерно 6,0%, не более примерно 4,5%, не более примерно 4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

Дозировки соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей будут варьироваться в зависимости от, например, конкретного состояния, подлежащего лечению, желаемого эффекта и способа введения. В определенных вариантах осуществления концентрация (масс./об.) соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного применения составляет от примерно 0,1% до примерно 5,0%. В определенных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет не более примерно 6,0%, не более примерно 4,5%, не более примерно

4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе для местного введения составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В других вариантах осуществления в данном документе предложены фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В особо отмеченных вариантах осуществления предлагаемый в данном документе фармацевтический состав подходит для офтальмологического введения субъекту. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, предлагаемый в данном документе, пригоден для местного введения субъекту на поверхность глаза, роговицу, веко, края века, ресницы и/или края глаза, чтобы доставить композицию в мейбомиеву железу. В некоторых вариантах осуществления можно использовать жидкие (водные или неводные) растворы. Нанесение фармацевтического состава может быть выполнено с помощью аппликатора, такого как палец субъекта, Weck-Cel®, Q-tip® или другого устройства, способного доставлять состав к веку, ресницам и/или краю века для того, чтобы доставить препарат в мейбомиеву железу. Предлагаемые здесь фармацевтические составы могут быть вязкими или полувязкими; жидкими, твердыми или полутвердыми; водными или неводными, в зависимости от места нанесения, дозы, растворимости лекарственного средства и множества других факторов, которые учитываются специалистами в данной области. В некоторых вариантах осуществления предлагаемый здесь фармацевтический состав представляет собой офтальмологически совместимый состав для доставки в глаз субъекта.

В других вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы содержат офтальмологически приемлемые консерванты, поверхностно-активные вещества, загустители, усилители проницаемости, буферы, хлорид натрия и воду для создания водных стерильных офтальмологических суспензий или раствора.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы могут дополнительно содержать дополнительное терапевтическое средство. Дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения и антитела, применимые для лечения глазных нарушений. Неограничивающий список таких средств включает агонисты ретиноидного X-рецептора, такие как витамин А, ретиноевая кислота, фитановая кислота, литохолевая кислота, бексаротен, докозагексаеновая кислота или флуробексаротен. Другие дополнительные

терапевтические средства включают офтальмологические стероиды, такие как дексаметазон, флуоцинолон, лотепреднол, дифлупреднат, фторметолон, преднизолон, преднизон, медризон, триамцинолон, бетаметазон, римексолон или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, другие дополнительные терапевтические средства включают те, которые используются для лечения заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза. Неограничивающие примеры таких дополнительных терапевтических средств включают Xiidra® (лифитеграфт), Restasis® (циклоспорин), миноциклин, доксициклин или другие тетрациклиновые антибиотики. Другие примеры включают кератолитические средства, такие как дисульфид селена, салициловая кислота, гликолевая кислота и т. п., или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, доставляются на поверхность глаза или века от одного до четырех раз в день, в зависимости от рекомендации квалифицированного врача. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы вводят один, два, три или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы можно вводить в течение по меньшей мере недели, четырех недель или более. В конкретных вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы можно вводить в течение примерно до 12 недель или более примерно 12 недель или постоянно.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или ее подформулы, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, вводят в глаз субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или ее подформулы, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, или фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, вводят в глаз субъекта. Введение в глаза включает введение во все части глаза, включая все части поверхности глаза, такие как роговица, конъюнктива и сочленение роговицы со склерой, т.е. лимб. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы вводят субъекту в веко. Введение в веко включает введение по отдельности в верхнее или нижнее веко или в оба века.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе, уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе, приводит к снижению по меньшей мере примерно

на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% симптомов и/или признаков дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенного в настоящем документе, уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе, приводит к снижению по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% симптомов и/или признаков дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтического состава, предложенного в настоящем документе, не приводит к изменению (например, с разницей менее чем на 5%, разницей менее чем на 4% или разницей менее чем на 3%) в одном или нескольких показателях остроты зрения с наибольшей коррекцией, биомикроскопии с щелевой лампой, результатов офтальмоскопии при расширенном зрачке или внутриглазном давлении по сравнению с плацебо.

Если не указано иное, масса или дозировка, упомянутые в настоящем документе для соединений формулы (I) или соединений формулы (I'), предложенных в настоящем документе, представляют собой массу или дозировку самого соединения, а не его соли, которая может отличаться для достижения предполагаемого терапевтического эффекта. Например, масса или дозировка соответствующей соли соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), подходящей для раскрытых здесь способов, составов или комбинаций, может быть рассчитана на основе отношения молекулярных масс соли и самого соединения.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы содержат кристаллическую форму 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-

(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона.

Варианты кристаллической формы 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, представленные в настоящем документе, включает форму, обозначенную как форма А. Названия, используемые в настоящем документе для обозначения конкретной формы, например, «форма А» и т. д., не следует рассматривать как ограничивающие в отношении любого другого вещества, обладающего аналогичными или идентичными физическими и химическими характеристиками, а скорее следует понимать, что эти обозначения являются простыми идентификаторами, которые следует интерпретировать в соответствии с информацией о характеристиках, также представленных здесь.

В определенном варианте осуществления фармацевтические составы, предложенные в данном документе, содержат форму А, характеризующуюся практически таким же спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), как и спектр XRPD, показанный на фиг. 1. В других вариантах осуществления фармацевтический состав содержит форму А, характеризующуюся картиной XRPD, включающей один или несколько пиков, выбранных из $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, и $23,1 \pm 0,2$. Соответственно, дифрактограмма XRPD для формы А может содержать один, два, три или четыре характеристических пика. В других вариантах осуществления фармацевтический состав содержит форму А, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, включающей один или несколько пиков, выбранных из фиг. 1, как показано в таблице 1.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы, предложенные в данном документе, содержат форму А, характеризующуюся практически таким же профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), что профиль ДСК, показанный на фиг. 2. В определенных вариантах осуществления профиль ДСК характеризуется одним эндотермическим явлением, представляющим собой плавление соединения с началом плавления при примерно $118,6^{\circ}\text{C}$ со скоростью нагревания, составляющей 10 К/мин. В некоторых вариантах осуществления профиль ДСК характеризуется одним эндотермическим событием при температуре примерно $121,5^{\circ}\text{C}$ при скорости нагревания 10 К/мин, которое представляет собой плавление соединения.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы, предложенные в данном документе, содержат форму А, характеризующуюся практически таким же профилем термогравиметрического анализа (ТГА), что профиль ТГА, показанный на фиг. 3. В определенных вариантах осуществления потеря веса представляет собой потерю веса образца, составляющую примерно 0,0025% при изменении температуры от примерно 30°C до примерно 150°C . В определенных вариантах осуществления потеря веса представляет собой потерю веса образца, составляющую менее чем примерно 0,0025% при изменении

температуры от примерно 30°C до примерно 150°C.

В других вариантах осуществления предлагаемые здесь фармацевтические составы содержат аморфную форму 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона. В определенных вариантах осуществления форма А является практически чистой.

Следует понимать, что на спектрах или дифрактограммах XRPD присутствует естественная изменчивость значений, измеренных в градусах 2-тета ($^{\circ}2\theta$), в результате, например, погрешности прибора (включая различия между приборами). В связи с этим следует понимать, что в измерениях пиков XRPD присутствует изменчивость 2θ , составляющая до $\pm 0,2^{\circ}$, и, тем не менее, такие значения пиков также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе. Также следует понимать, что другие измеренные значения из экспериментов XRPD и анализа по Карлу Фишеру, такие как относительная интенсивность и содержание воды, могут изменяться, в результате, например, условий получения образца и/или хранения и/или окружающей среды, и измеренные значения также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе.

Фармакология и применимость

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы,

конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халязиона и ячменя.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиаза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы),

блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбирают из группы, состоящей из липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халазиона и ячменя.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии

роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбирают из группы, состоящей из липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халазиона и ячменя.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов глазного заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-

индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халязиона и ячменя.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, или фармацевтического состава, предложенных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в производстве лекарственного средства для лечения дисфункции мейбомиевой железы. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения дисфункции мейбомиевых желез. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в производстве лекарственного средства для лечения дисфункции мейбомиевой железы. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение

соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения дисфункции мейбомиевых желез. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят в глаз субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту в глаз вводят фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер подходят для офтальмологического введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят в веко субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту в веко вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления субъекту в веко вводят фармацевтический состав,

содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. Введение в глаза включает введение во все части глаза, включая все части поверхности глаза, такие как роговица, конъюнктура и сочленение роговицы со склерой, т.е. лимб. Введение в веко включает введение по отдельности в верхнее или нижнее веко или в оба века. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят в глаз субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту в глаз вводят фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер подходят для офтальмологического введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят в веко субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту в веко вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления субъекту в веко вводят фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер. Введение в глаза включает введение во все части глаза, включая все части поверхности глаза, такие как роговица, конъюнктура и сочленение роговицы со склерой, т.е. лимб. Введение в веко включает введение по отдельности в верхнее или нижнее веко или в оба века.

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе способы касаются введения соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера нуждающемуся в этом субъекту в офтальмологически совместимом фармацевтическом составе, в котором концентрация (масс./масс.) указанного соединения составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет не более примерно 6,0%, не более примерно

4,5%, не более примерно 4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе способы касаются введения соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера нуждающемуся в этом субъекту в офтальмологически совместимом фармацевтическом составе, в котором концентрация (масс./масс.) указанного соединения составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет не более примерно 6,0%, не более примерно 4,5%, не более примерно 4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе способы касаются введения фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера нуждающемуся в этом субъекту, причем фармацевтический состав является офтальмологически совместимым и концентрация (масс./масс.) указанного соединения в нем составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не

менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет не более примерно 6,0%, не более примерно 4,5%, не более примерно 4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе способы касаются введения фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера нуждающемуся в этом субъекту, причем фармацевтический состав является офтальмологически совместимым и концентрация (масс./масс.) указанного соединения в нем составляет от примерно 0,01% до примерно 5%, или от примерно 0,05% до примерно 3%, или от примерно 0,05% до примерно 0,5%, или примерно 0,15%, примерно 0,1%, примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5% или примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет не менее примерно 0,5%, не менее примерно 1,0%, не менее примерно 1,5%, не менее примерно 2,0%, не менее примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%. В некоторых вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет не более примерно 6,0%, не более примерно 4,5%, не более примерно 4,0%, не более примерно 3,5% или не более примерно 3,0%. В особо отмеченных вариантах осуществления концентрация (масс./масс.) соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в фармацевтическом составе составляет примерно 0,5%, примерно 1,0%, примерно 1,5%, примерно 2,0%, примерно 2,5%, примерно 3,0%, примерно 3,5%, примерно 4,0%, примерно 4,5%, примерно 5,0%, примерно 5,5% или примерно 6,0%.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер доставляют на поверхность глаза от одного до шести раз в день, в зависимости от рекомендации квалифицированного врача. В определенных вариантах

осуществления соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят один, два, три или четыре раза в день. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить в продолжение по меньшей мере одной, четырех и более недель. В особо отмеченных вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить в продолжение вплоть до примерно 12 недель, или дольше, чем примерно 12 недель, или постоянно.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер доставляют на поверхность глаза от одного до шести раз в день, в зависимости от рекомендации квалифицированного врача. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер вводят один, два, три или четыре раза в день. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить в продолжение по меньшей мере одной, четырех и более недель. В особо отмеченных вариантах осуществления соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить в продолжение вплоть до примерно 12 недель, или дольше, чем примерно 12 недель, или постоянно.

В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, доставляют на поверхность глаза от одного до шести раз в день, в зависимости от рекомендации квалифицированного врача. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, вводят один, два, три или четыре раза в день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, можно вводить в продолжение по меньшей мере одной, четырех и более недель. В особо отмеченных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, можно вводить в продолжение вплоть до примерно 12 недель, или дольше, чем примерно 12 недель.

В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, доставляют на поверхность глаза от

одного до шести раз в день, в зависимости от рекомендации квалифицированного врача. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, вводят один, два, три или четыре раз в день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, можно вводить в продолжение по меньшей мере одной, четырех и более недель. В особо отмеченных вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, можно вводить в продолжение вплоть до примерно 12 недель, или дольше, чем примерно 12 недель.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить вместе с дополнительным терапевтическим средством. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер можно вводить вместе с дополнительным терапевтическим средством. Дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения и антитела, применимые для лечения глазных нарушений. Неограничивающий список таких средств включает агонисты ретиноидного X-рецептора, такие как витамин А, ретиноевая кислота, фитановая кислота, литохолевая кислота, бексаротен, докозагексаеновая кислота или флуоробексаротен. Другие дополнительные терапевтические средства включают офтальмологические стероиды, такие как дексаметазон, флуоцинолон, лотепреднол, дифлупреднат, фторметолон, преднизолон, преднизон, медризон, триамцинолон, бетаметазон, римексолон или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, другие дополнительные терапевтические средства включают те, которые используются для лечения заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза. Неограничивающие примеры таких дополнительных терапевтических средств включают Xiidra® (лифитеграст), Restasis® (циклоспорин), миноциклин, доксициклин или другие тетрациклиновые антибиотики. Другие примеры включают кератолитические средства, такие как дисульфид селена, салициловая кислота, гликолевая кислота и т. п., или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления способов, описываемых в данном документе, введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез. В некоторых вариантах осуществления способов, описываемых в данном документе, введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера уменьшает признаки и/или симптомы

дисфункции мейбомиевых желез. В некоторых вариантах осуществления дисфункция мейбомиевых желез ассоциируется с одним или более из следующего: заболеванием сухих глаз, синдромом Шегрена, конъюнктивитом (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофией по типу "отпечатков пальцев", акантамебиазом, фибромиалгией, тиреоидной офтальмопатией, розовыми угрями, опущение века, кератоконусом, синдромом глазной боли, синдромом Стивенса-Джонсона, формами эпителиопатии роговицы, формами нейропатии роговицы (в том числе формами LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), формами дистрофии роговицы (в том числе формами рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофией базальной мембраны эпителия, формами эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующими формами эрозии роговицы или царапин на роговице), блефаритом (переднего, заднего, железницы), блефаритом, реакцией "трансплантат против хозяина", мейбомитом, глаукомой, конъюнктивохалазисом, формами кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератитом (в том числе кератитом, вызванным вирусом простого герпеса), иритом, эписклеритом, хирургической операцией на роговице, рассеянным склерозом, трихиазом, птеригиумом, невралгией, ксерофтальмией или восстановлением пациента после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления дисфункция мейбомиевых желез связана с одним или несколькими из следующего: сухостью глаз вследствие дефицита липидов, дефицитом липидов слезной пленки, глазной розацеей, халазием и ячменем.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз. В определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, не приводит к изменению (например, с разницей менее чем на 5%, разницей менее чем на 4% или разницей менее чем на 3%) в одном или нескольких показателях остроты зрения с наибольшей коррекцией, биомикроскопии с щелевой лампой, результатов офтальмоскопии при расширенном зрачке и внутриглазном давлении по сравнению с

плацебо. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз. В определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, не приводит к изменению (например, с разницей менее чем на 5%, разницей менее чем на 4% или разницей менее чем на 3%) в одном или нескольких показателях остроты зрения с наибольшей коррекцией, биомикроскопии с щелевой лампой, результатов офтальмоскопии при расширенном зрачке и внутриглазном давлении по сравнению с плацебо.

В определенных вариантах осуществления способов, описываемых в данном документе, введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез. В определенных вариантах осуществления способов, описываемых в данном документе, введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез. В некоторых вариантах осуществления дисфункция мейбомиевых желез ассоциируется с одним или более из следующего: заболеванием сухих глаз, синдромом Шегрена, конъюнктивитом (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофией по типу "отпечатков пальцев", акантамебиазом, фибромиалгией, тиреоидной офтальмопатией, розовыми угрями, опущение века, кератоконусом, синдромом глазной боли, синдромом Стивенса-Джонсона, формами эпителиопатии роговицы, формами нейропатии роговицы (в том числе формами LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), формами дистрофии роговицы (в том числе формами рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофией базальной мембраны эпителия, формами эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующими формами эрозии роговицы или царапин на роговице), блефаритом (переднего, заднего, железницы), блефаритом, реакцией "трансплантат против хозяина", мейбомитом, глаукомой, конъюнктивохалазисом, формами кератопатии (в том числе герпетической кератопатии,

нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератитом (в том числе кератитом, вызванным вирусом простого герпеса), иритом, эписклеритом, хирургической операцией на роговице, рассеянным склерозом, трихиазом, птеригиумом, невралгией, ксерофтальмией или восстановлением пациента после нейротрофического кератита. В других вариантах осуществления дисфункция мейбомиевых желез связана с одним или несколькими из следующего: сухостью глаз вследствие дефицита липидов, дефицитом липидов слезной пленки, глазной розацеей, халязионом и ячменем.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз. В определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, не приводит к изменению (например, с разницей менее чем на 5%, разницей менее чем на 4% или разницей менее чем на 3%) в одном или нескольких показателях остроты зрения с наибольшей коррекцией, биомикроскопии с щелевой лампой, результатов офтальмоскопии при расширенном зрачке и внутриглазном давлении по сравнению с плацебо.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20% или по меньшей мере примерно на 30% признаков и/или симптомов дисфункции мейбомиевых желез, включая один или несколько из следующих симптомов: сухость в глазах, дискомфорт или боль в глазах, зуд в глазах, затуманенное зрение, тяжелые или усталые глаза, слезотечение, гиперемия глаз, жжение или покалывание в глазах, ощущение песка или инородного тела, светобоязнь или чувствительность к свету, корки, покраснение или опухание век или краев век, чувствительность к факторам окружающей среды, таким как ветер или низкая влажность или непереносимость контактных линз. В определенных вариантах осуществления

способов, описанных в настоящем документе, введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера, не приводит к изменению (например, с разницей менее чем на 5%, разницей менее чем на 4% или разницей менее чем на 3%) в одном или нескольких показателях остроты зрения с наибольшей коррекцией, биомикроскопии с щелевой лампой, результатов офтальмоскопии при расширенном зрачке и внутриглазном давлении по сравнению с плацебо.

В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптомов пациента определяют по ответам пациента на ряд вопросов. Анкеты позволяют оценить количество и тяжесть симптомов, связанных с глазным дискомфортом. В некоторых вариантах осуществления опросник представляет собой опросник типа SPEED. Опросник SPEED оценивает частоту и тяжесть симптомов синдрома сухих глаз у пациента. По нему определяют проявления симптомов в текущий день, за последние 72 часа и за последние три месяца. Оценку по SPEED подсчитывают на основе ответов пациента на вопросы, чтобы определить диапазон тяжести симптомов пациента. Анкета типа SPEED включает такие вопросы, как: 1) какие симптомы сухости глаз вы испытываете и когда они возникают? 2) как часто вы испытываете сухость, ощущение песка или рези в глазах? 3) как часто вы испытываете болезненность или раздражение глаз? 4) как часто вы испытываете жжение или слезотечение? 5) как часто вы испытываете усталость глаз? и 6) насколько серьезны симптомы? В некоторых вариантах осуществления опросник представляет собой опросник типа IDEEL, аналогичный опроснику SPEED, описанному выше.

Необязательно, определяют экспрессию мейбомиевых желез для оценки функции мейбомиевых желез. У здоровых пациентов мейбум представляет собой масло от прозрачного до светло-желтого цвета. Мейбум выделяется из желез при надавливании пальцами на железы. Изменения способности к выдавливанию из мейбомиевых желез являются одним из потенциальных индикаторов ДМЖ. В некоторых вариантах осуществления в ходе выдавливания в дополнение к оценке объема липидов и количества липидов отслеживают количественную оценку величины физической силы, применяемой в ходе выдавливания.

Время разрыва слезной пленки (TBUT) является суррогатным маркером стабильности слезной пленки. Нестабильность слезной пленки является основной причиной возникновения синдрома сухих глаз и ДМЖ. Низкое TBUT подразумевает возможность нарушения липидного слоя и ДМЖ. TBUT необязательно измеряют путем определения времени распада флуоресцеина, определяемого как время до начала разрыва слезной пленки после моргания. Флуоресцеин необязательно наносят путем смачивания имеющейся в продаже полоски, пропитанной флуоресцеином с физиологическим раствором, и наносят на нижний свод конъюнктивы или бульбарную конъюнктиву. Затем пациента просят несколько раз моргнуть и подвигать глазами. Затем разрыв анализируют с помощью щелевой лампы, синего кобальтового фильтра и ширины луча 4 мм. Пациента

просят моргнуть, и в качестве измерения регистрируют время от последнего движения вверх до первого разрыва слезной пленки или образования сухого пятна.

Другие методы оценки признаков и/или симптомов ДМЖ включают, помимо прочего, тест Ширмера, окрашивание поверхности глаза, анализ морфологии век, мейбографию, мейбометрию, интерферометрию, эвапориметрию, анализ липидного состава слезы, флуорофотометрию, мейскопометрию, определение толщины липидного слоя, индекс снижения насыщения мейбума, анализ снижения осмолярности секрета мейбомиевых желез, показатели динамики слезной пленки, скорости чтения, испарения и скорости возобновления слезы. Анализ признаков и/или симптомов ДМЖ проводят общепонятными методами, известными специалистам в данной области.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к увеличению индекса снижения насыщения неполярных липидов, продуцируемых клеточной линией сальных желез человека (SZ95), при измерении *in vitro*, как описано в настоящем документе, на от примерно 10% до примерно 200%, на от примерно 10% до примерно 150%, на от примерно 10% до примерно 100%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к увеличению индекса снижения насыщения неполярных липидов, продуцируемых клеточной линией сальных желез человека (SZ95), при измерении *in vitro*, как описано в настоящем документе, на от примерно 10% до примерно 200%, на от примерно 10% до примерно 150%, на от примерно 10% до примерно 100%. В особо отмеченных вариантах осуществления индекс снижения насыщения увеличивается примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 100%, примерно на 110%, примерно на 120%, примерно на 130%, примерно на 140%, примерно на 150%, примерно на 160%, примерно на 170%, примерно на 180%, примерно на 190% или примерно на 200%.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению температуры плавления мейбума у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к снижению температуры плавления мейбума у субъекта. В особо отмеченных вариантах осуществления температура плавления мейбума снижается примерно на 5, примерно на 4, примерно на 3, примерно на 2 или примерно на 1 градус Цельсия.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту поставлен диагноз дисфункции мейбомиевых желез, синдрома сухих глаз или заболевания

глазной поверхности. В некоторых вариантах осуществления введение уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез, синдрома сухих глаз или заболевания глазной поверхности. В особо отмеченных вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к одному или нескольким из следующих (или аналогичных или эквивалентных тестов):

- i) увеличению времени разрыва слезной пленки по меньшей мере примерно на 2, 3, 4 или 5 секунд;
- ii) улучшению выделения секрета из мейбомиевых желез на 1, 2 или 3 степени;
- iii) увеличение слезного мениска по меньшей мере примерно на 10%;
- iv) снижение окрашивания роговицы флуоресцеином по меньшей мере примерно на 10%, или
- v) увеличение показателя теста Ширмера по меньшей мере примерно на 2 мм.

В некоторых вариантах осуществления введение уменьшает признаки и/или симптомы дисфункции мейбомиевых желез, синдрома сухих глаз или заболевания глазной поверхности. В особо отмеченных вариантах осуществления введение соединения формулы (I') или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера приводит к одному или нескольким из следующих (или аналогичных или эквивалентных тестов):

- vi) увеличению времени разрыва слезной пленки по меньшей мере примерно на 2, 3, 4 или 5 секунд;
- vii) улучшению выделения секрета из мейбомиевых желез на 1, 2 или 3 степени;
- viii) увеличению слезного мениска по меньшей мере примерно на 10%;
- ix) снижению окрашивания роговицы флуоресцеином по меньшей мере примерно на 10%, или
- x) увеличению показателя теста Ширмера по меньшей мере примерно на 2 мм.

Используемый здесь термин «оценка выделения секрета мейбомиевых желез» относится к шкале оценки тяжести дисфункции мейбомиевых желез, например, как описано у Tomlinson, Alan и др. (2011), "The International Workshop on meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, т. 52, № 4, стр. 2006-2049.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Полное раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, цитируемых в данном документе, включено ссылкой для всех целей.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, то все операции выпаривания осуществляли при пониженном давлении предпочтительно от примерно 15 мм рт.ст. до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных

материалов подтверждается посредством стандартных аналитических способов, например микроанализа и определения спектроскопических характеристик, например, с помощью МС, ИК и ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения, используемые в области техники. Если термины специально не определены, то они имеют их общепринятые значения.

Сокращения:

Используемые сокращения являются общепринятыми в области техники или означают следующее:

водн./aq : водный	М и mM: молярный и миллимолярный
br: широкий	мг: миллиграмм
d: дублет; dd: дублет дублетов ddd дублет дублета дублетов	масса/заряд: отношение массы и заряда
DCM: дихлорметан	н.: эквивалент на литр
DMF диметилформамид	ЯМР: ядерный магнитный резонанс
DMSO: диметилсульфоксид	NMP: N-метилпирролидинон
EtOAc: этилацетат	q: квартет
HPLC: жидкостная хроматография высокого давления	s: синглет
ч: час(часы)	t: триплет td: тройка дублетов tt: тройка триплетов
Isco, ISCO: картридж для флэш-хроматографии, содержащий силикагель, полученный от Teledyne Isco	THF: тетрагидрофуран
ЖХ и ЖХ-МС: жидкостная хроматография и жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	TFA: трифторуксусная кислота
MeOH: метанол	масс.: массовый
МС: масс-спектрометрия	мкл, мл и л: микролитр, миллилитр и литр
m: мультиплет	Rt. : время удерживания
мин: минута(-ы)	к.т. или КТ: комнатная температура
mCPBA: м-хлорпероксибензойная кислота	TEA: триэтиламин
FCC: колоночная флэш-хроматография	

Аналитические методы

ЖХ-МС, Метод 1:

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм 2,1×50 мм; время прогона 5,2 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 5,15 мин, 98% растворитель В за период от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксида аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксида аммония в ацетонитриле. УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-1250; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 10,2.

ЖХ-МС, Метод 2

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка: AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм, 2,1×30 мм; время прогона 2 мин, 2% растворитель В за период от 0 до 0,1 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за период от 0,1 до 1,8 мин, 98% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (об./об.). УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-1250; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 2,6.

ЖХ-МС, Метод 3

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка: AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм, 2,1×30 мм; время прогона 2 мин, 2% растворитель В за период от 0 до 0,1 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за период от 0,1 до 1,8 мин, 98% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксида аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксида аммония в ацетонитриле. УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-1250; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 10,2.

ЖХ-МС, Метод 4

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм 2,1×50 мм; время прогона 5,2 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 5,15 мин, 98% растворитель В за период от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (об./об.). УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-1250; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 2,6.

ЖХ-МС, Метод 5

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм 2,1×50 мм; время прогона 5,2 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за от 0 до 5,15 мин, 98% растворитель В за от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксида аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксида аммония в ацетонитриле. УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-1600; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 10,2.

ЖХ-МС, Метод 6

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка AcQuity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм 2,1×50 мм; время прогона 5,2 мин, 2 → 98% растворитель В: растворитель А за от 0 до 5,15 мин, 98% растворитель В за от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ

гидроксида аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксида аммония в ацетонитриле. УФ детекторная решетка 210-400; определение массы 120-2850; колонка при 50°C; расход 1,0 мл/мин; рН 10,2.

ЖХ-МС, Метод 7

Прибор: Agilent 1290 Infinity RRLC и масс-детектор и детектор на диодной матрице Agilent 6120; колонка ВЕН C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; время прогона 8 мин, 2 → 95% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 7 мин, 98% растворитель А за период от 7,01 до 8 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ ацетата аммония и 0,1% муравьиной кислоты в воде, растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Колонка при температуре окружающей среды; расход 0,45 мл/мин.

ЖХ-МС, Метод 8:

Прибор: Shimadzu Nexera УВЭЖХ высокого давления и LCMS-2020; колонка X-Bridge C18 3,5 мкм 4,6×50 мм; время прогона 10 мин, 5 → 95% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 7,2 мин, 95% растворитель А от 7,21 до 10 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ бикарбоната аммония в воде, растворитель В=100% ацетонитрил. Колонка при температуре окружающей среды; расход 1,0 мл/мин.

ЖХ-МС, Метод 9:

Прибор: ВЭЖХ Waters AcQuity; колонка: AcQuity UPLC ВЕН C₁₈ 1,7 мкм, 2,1×30 мм; время прогона 1,15 мин, 5% растворитель В за период от 0 до 0,1 мин, 5 → 95% растворитель В: растворитель А за период от 0,1 до 0,9 мин, 95% растворитель В в течение 0,25 мин. Растворители: растворитель А=0,05% муравьиной кислоты в воде (об./об.), растворитель В=0,04% муравьиной кислоты в метаноле (об./об.). Колонка при 55°C; расход 1,0 мл/мин.

ЖХ-МС, Метод 10:

Прибор: Shimadzu Nexera УВЭЖХ высокого давления и LCMS-2020; колонка Synergi 2,5 мкм MAX-RP 100A Mercury; время прогона 5 мин, 5% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 0,5 мин, 5 → 95% растворитель В: растворитель А за период от 0,5 до 1,0 мин, 95% растворитель В: растворитель А за период от 1,0 до 1,5 мин, 95 → 5% растворитель В: растворитель А за период от 1,5 до 2,0 мин, 5% растворитель В: растворитель А за период от 2,0 до 3,0 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде, растворитель В=100% ацетонитрил. Колонка при 40°C; расход 2,0 мл/мин.

ЖХ-МС, Метод 11:

Прибор: Квадрупольный ЖХ-МС Agilent 6120; колонка Kinetex C18 2,6 мкм 100А 4,6×30 мм; время прогона 5 мин, 5 → 90% растворитель В: растворитель А за период от 0 до 1,5 мин, 90% растворитель В: растворитель А за период от 1,5 до 4,0 мин, 90 → 5% растворитель В: растворитель А за период от 4,0 до 4,1 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде, растворитель В=100% ацетонитрил. Колонка при температуре окружающей среды; расход 1,0 мл/мин.

Со ссылкой на следующие примеры соединения предпочтительных вариантов

осуществления синтезировали с применением способов, описанных в данном документе, или других способов, которые известны из уровня техники.

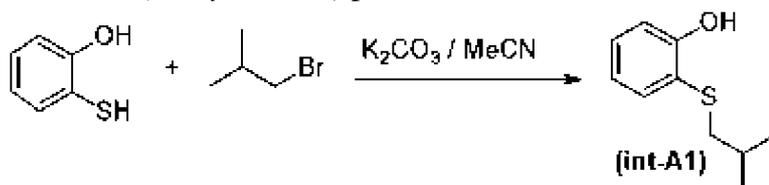
Различные исходные материалы, промежуточные соединения и соединения предпочтительных вариантов осуществления могут быть выделены и очищены, где это целесообразно, с использованием обычных методов, таких как осаждение, фильтрация, кристаллизация, выпаривание, дистилляция и хроматография. Если не указано иное, все исходные материалы получают из коммерческих источников и применяют без дополнительной очистки. Соли можно получать из соединений известными процедурами образования солей.

Следует понимать, что для органических соединений в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления может проявляться явление таутомеризма. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять только одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму нарисованной структуры.

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

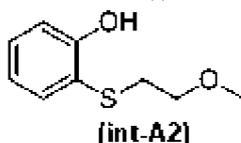
А) Тип 1:

Синтез 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**)



2-меркаптофенол (8,00 мл, 79 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоната калия (21,91 г, 159 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли 1-бром-2-метилпропан (9,48 мл, 87 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Вносили дополнительные порции 0,3 экв. 1-бром-2-метилпропана и 0,5 экв. карбоната калия и смесь дополнительно перемешивали в течение еще одних суток. После концентрирования в вакууме остаток растворяли в DCM и фильтровали через Celite® для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc/гептан), получая 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ ppm 7,50 (dd, J=7,70, 1,59 Гц, 1 H) 7,25-7,32 (m, 1 H) 6,99 (dd, J=8,13, 1,16 Гц, 1 H) 6,90 (td, J=7,52, 1,34 Гц, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 2,64 (d, J=6,97 Гц, 2 H) 1,72-1,88 (m, 1 H) 1,04 (d, J=6,60 Гц, 6 H).

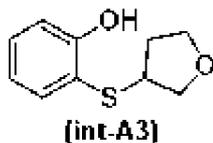
Синтез 2-((2-метоксиэтил)тио)фенола (**int-A2**)



2-((2-метоксиэтил)тио)фенол (**int-A2**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**), за исключением того, что бром-2-

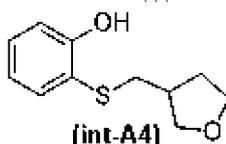
метилпропан заменяли на 1-бром-2-метоксиэтан, а карбонат калия заменяли на карбонат цезия. ЖХ-МС, Метод 4: Rt.=0,80 мин; масса/заряд 151,0 [M+H]⁺.

Синтез 2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенола (int-A3)



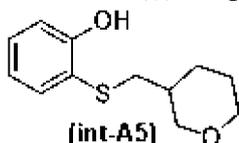
2-((Тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенол (**int-A3**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**), за исключением того, что бром-2-метилпропан заменяли на 3-бромтетрагидрофуран, а карбонат калия заменяли на карбонат цезия. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.= 0,74 мин; масса/заряд 196,1 [M+H]⁺

Синтез 2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенола (int-A4)



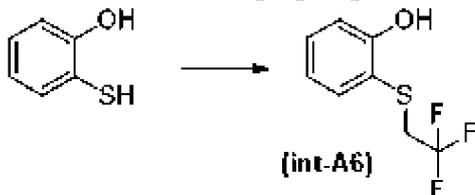
2-(((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A4**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**), за исключением того, что бром-2-метилпропан заменяли на 3-(бромметил)тетрагидрофуран. ¹H (CDCl₃) 7,49-7,44 (1H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 7,01 (1H, d), 6,91-6,85 (1H, m), 3,90-3,85 (2H, m), 3,77-3,69 (1H, m), 3,56-3,51(1H, m), 2,76-2,73 (2H, d), 2,41-2,32 (1H, m), 2,14-2,03 (1H, m), 1,70-1,56 (1H, m).

Синтез 2-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)тио)фенола (int-A5)



2-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A5**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**), за исключением того, что бром-2-метилпропан заменяли на 3-(бромметил)тетрагидро-2Н-пиран. ¹H (CDCl₃) 7,46-7,43 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,01-6,97 (1H, m), 6,89-6,87 (1H, m), 3,96-3,89 (1H, m), 3,84-3,80 (1H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 3,22-3,15(1H, m), 2,95-2,88 (1H, d), 2,61-2,58 (2H, m), 1,97-1,94 (1H, m), 1,73-1,69 (1H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,34-1,25(1H, m).

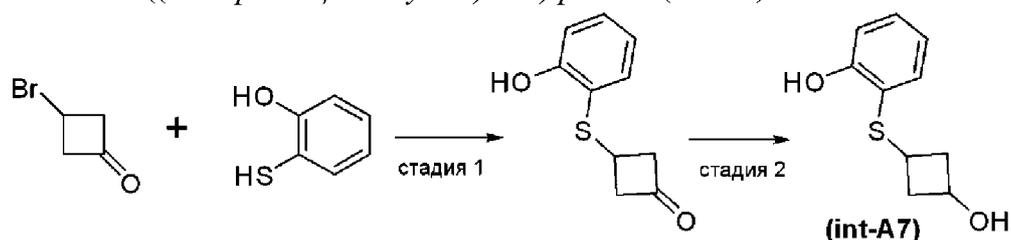
Синтез 2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенола (int-A6)



В раствор 2-меркаптофенола (3 г, 23,80 ммоль) в DMF (30 мл) вносили карбонат калия (8,22 г, 59,52 ммоль), а затем - 2,2,2-трифторэтил-4-метилбензолсульфонат (6,05 г, 23,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, затем при

40°C в течение 4 часов и, наконец, при 50°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (240 мл) и pH доводили до 3 разбавленной HCl при 20°C. Полученную смесь экстрагировали толуолом (100 мл). Толуольный слой перемешивали с 10%-ным раствором KOH (50 мл). Водный слой отделяли и снова pH доводили до pH 2 с помощью концентрированной HCl. Полученную смесь экстрагировали толуолом (100 мл) и объединенные органические слои промывали холодной водой (3×25 мл), затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали, получая 2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенол (**int-A6**). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 10,12 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,15 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,86-6,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,80 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,78-3,86(m, 2H).

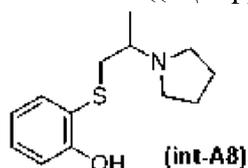
*Синтез 2-((3-гидроксициклобутил)тио)фенола (**int-A7**)*



Стадия 1: В раствор 3-бромциклобутанона (15 г, 61,4 ммоль) и 2-меркаптофенола (8,03 мл, 80 ммоль) в DMF (25 мл), охлажденный до 0°C, вносили карбонат цезия (50,0 г, 154 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем добавляли воду (250 мл) и этилацетат, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали через слой кремнезема, промывая этилацетатом, и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-50%-ным EtOAc в гептанах, получая 3-((2-гидроксифенил)тио)циклобутанон.

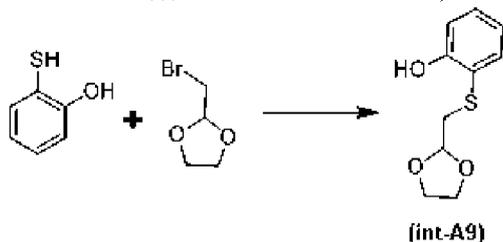
Стадия 2: Раствор 3-((2-гидроксифенил)тио)циклобутанона (2 г, 10,30 ммоль) в MeOH (40 мл) обрабатывали боргидридом натрия (0,779 г, 20,59 ммоль) при 0°C и давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. Медленно добавляли 10%-ный водный раствор лимонной кислоты (5 мл) и после прекращения выделения газа смесь выпаривали досуха. Остаток экстрагировали этилацетатом (3x), а затем объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-50%-ным EtOAc в гептанах, получая 2-((3-гидроксициклобутил)тио)фенола (**int-A7**). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,52-7,43 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,07-6,88 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,06 (tt, J=7,7, 6,7 Гц, 1H), 3,05 (tt, J=9,6, 7,3 Гц, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H).

*Синтез 2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенола (**int-A8**)*



2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенол (**int-A8**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**), за исключением того, что бром-2-метилпропан заменяли на 1-(1-хлорпропан-2-ил)пирролидин заменяли карбонатом цезия. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=0,87 мин; масса/заряд 237,9 [M+H]⁺.

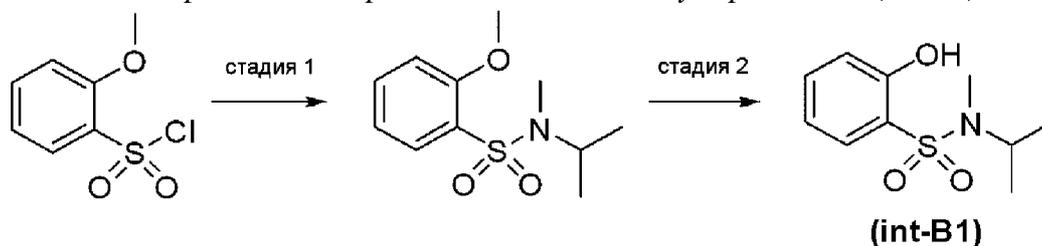
*Синтез 2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенола (**int-A9**)*



2-гидрокситиофенол (0,862 мл, 7,93 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), затем вносили карбонат калия (2,410 г, 17,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли 2-(бромметил)-1,3-диоксолан (0,903 мл, 8,72 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали на ISCO, используя в качестве элюента гептан: DCM (0-30%) и фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме, получая 2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенол (**int-A9**). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,99 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,86 (td, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 5,07 (t, J=4,0 Гц, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 2,98 (d, J=4,0 Гц, 2H).

В) Тип 2:

*Синтез 2-гидрокси-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида (**int-B1**)*

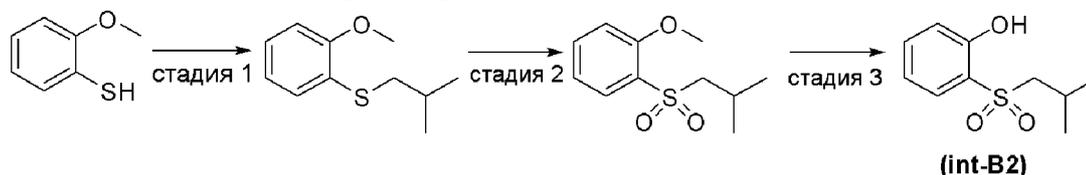


Стадия 1: Раствор N-метилпропан-2-амина (0,655 мл, 6,29 ммоль) и триэтиламина (1,349 мл, 9,68 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C по каплям обрабатывали раствором 2-метоксибензолсульфонилхлорида (1 г, 4,84 ммоль) в DCM (5 мл) и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов. Добавляли воду и слои разделяли. Органический слой промывали последовательно 1 н. HCl и соляным раствором, затем сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха, получая N-изопропил-2-метокси-N-метилбензолсульфонамид в виде масла.

Стадия 2: Раствор N-изопропил-2-метокси-N-метилбензолсульфонамида (1,1 г, 4,52 ммоль) в сухом дихлорметане (30 мл) обрабатывали при комнатной температуре трибромидом бора (1,0 М в DCM, 9,04 мл, 9,04 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Ледяную воду добавляли по каплям до тех пор, пока не прекращалась бурная реакция, затем добавляли дополнительное количество воды (30 мл). Полученную смесь

перемешивали в течение 5 мин, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха, получая 2-гидрокси-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**int-B1**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=0,71 мин; масса/заряд 228,2 [М-Н].

*Синтез 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**)*



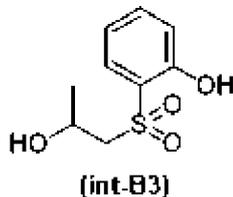
Стадия 1: Раствор 2-метоксибензолтиола (3 мл, 24,61 ммоль) в DMF (30 мл) охлаждали до 0°C, затем порциями вносили гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле, 1,083 г, 27,1 ммоль) и затем суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После прекращения выделения пузырьков газа добавляли 1-бром-2-метилпропан (4,01 мл, 36,9 ммоль) за 20 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и EtOAc, органический слой трижды промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая изобутил(2-метоксифенил)сульфан. Полученный сырой материал использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,05 (d, J=6,57 Гц, 6 H) 1,88 (dt, J=13,39, 6,69 Гц, 1 H) 2,77 (d, J=6,82 Гц, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,84 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 6,92 (td, J=7,58, 1,14 Гц, 1 H) 7,10-7,20 (m, 1 H) 7,20-7,29 (m, 1 H).

Стадия 2: К раствору изобутил(2-метоксифенил)сульфана (4,76 г, 24,25 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли mCPBA (13,59 г, 60,6 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли 2 н. водный раствор NaOH и EtOAc. Слои разделяли, органический слой промывали 2 н. раствором NaOH, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гептанах), получая 1-(изобутилсульфонил)-2-метоксибензол. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,02 (dd, J=6,69, 1,52 Гц, 6 H) 2,17-2,28 (m, 1 H) 3,25 (dd, J=6,51, 1,45 Гц, 2 H) 3,97 (d, J=1,52 Гц, 3 H) 7,03 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 7,09 (t, J=7,64 Гц, 1 H) 7,51-7,62 (m, 1 H) 7,91-8,01 (m, 1 H).

Стадия 3: В раствор 1-(изобутилсульфонил)-2-метоксибензола (4,50 г, 19,71 ммоль) в дихлорметане (50 мл) за 20 минут вносили трибромид бора (1,0 М в DCM, 23,65 мл, 23,65 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, медленно добавляли лед и водный раствор дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью

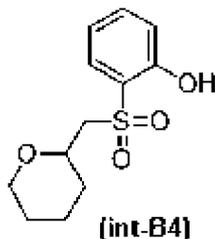
колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гептанах), получая 2-(изобутилсульфонил)фенол (**int-B2**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,07 (d, $J=6,69$ Гц, 7 H) 2,28 (dt, $J=13,26, 6,63$ Гц, 1 H) 3,04 (d, $J=6,44$ Гц, 2 H) 6,95-7,10 (m, 2 H) 7,52 (ddd, $J=8,53, 7,20, 1,71$ Гц, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,15, 1,71$ Гц, 1 H) 8,97 (s, 1 H).

*Синтез 2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенола (**int-B3**)*



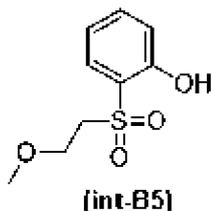
2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенол (**int-B3**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**), за исключением того, что 1-бром-2-метилпропан заменяли на 1-бромпропан-2-ол. ЖХ-МС, Метод 11: $R_t=1,67$ мин; масса/заряд 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Синтез 2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенола (**int-B4**)*



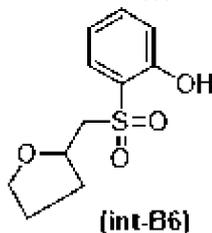
2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B4**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**), за исключением того, что 1-бром-2-метилпропан заменяли на 2-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран. ЖХ-МС, Метод 11: $R_t=1,89$ мин; 257,1 масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Синтез 2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенола (**int-B5**)*



2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенол (**int-B5**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**), за исключением того, что 1-бром-2-метилпропан заменяли на 1-бром-2-метоксиэтан. ЖХ-МС, Метод 11: $R_t=1,66$ мин; масса/заряд 217,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

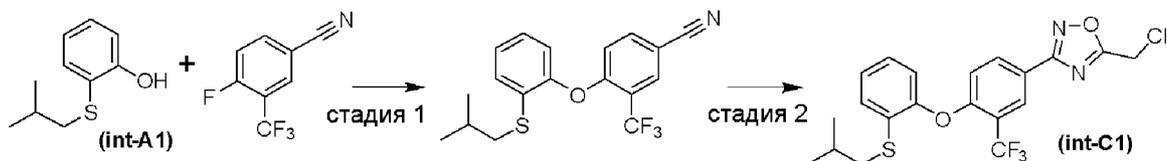
*Синтез 2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенола (**int-B6**)*



2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B6**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**), за исключением того, что 1-бром-2-метилпропан замен на 2-(бромметил)тетрагидрофуран. ЖХ-МС, Метод 2: Rt.= 0,69 мин, масса/заряд 243,4 [M+H]⁺.

С) Тип 3:

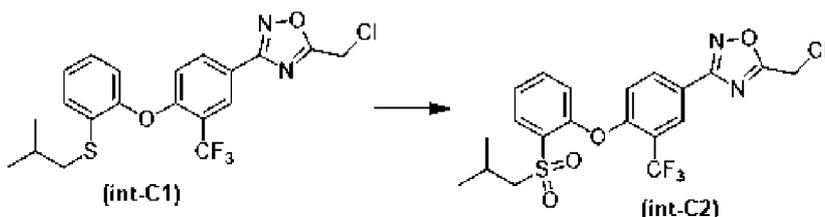
Синтез 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**)



Стадия 1: В раствор 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**) (10,7 г, 38,2 ммоль) в DMF (100 мл) вносили карбонат цезия (24,86 г, 76 ммоль), затем 4-фтор-3-(трифторметил)бензонитрил (7,22 г, 38,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавляли воду (300 мл) и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl (2×400 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха, получая 4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)бензонитрил, который использовали непосредственно на следующей стадии.

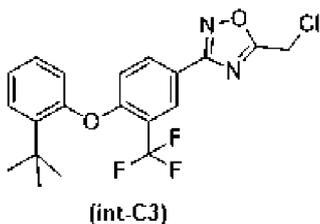
Стадия 2: Раствор 4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)бензонитрила (12,9 г, 36,7 ммоль) в этаноле (130 мл) обрабатывали гидроксилмином (9,94 мл, 367 ммоль), нагревали до 45°C в течение 2 часов, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь выпаривали досуха в высоком вакууме, затем остаток растворяли в толуоле (130 мл) и обрабатывали хлорацетилхлоридом (4,41 мл, 55,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем нагревали при 110°C в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество хлорацетилхлорида (4,41 мл, 55,1 ммоль) и смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток суспендировали в этилацетате (200 мл), фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-20%-ным этилацетатом в гептанах, получая 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C1**). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,29 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,34 (ddt, J=10,2, 7,5, 3,8 Гц, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,83 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,74 (dt, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 0,96-0,82 (m, 6H).

Синтез 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C2**)



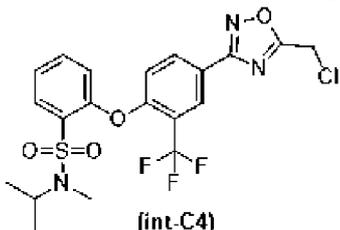
Раствор 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**) (12,2 г, 27,5 ммоль) в дихлорметане (150 мл) обрабатывали при комнатной температуре, используя mCPBA (18,52 г, 83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и перемешивали в течение 1 часа. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха, получая 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C2**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,76 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,78 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 0,98 (d, $J=6,6$ Гц, 6H)

Синтез 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C3**)



3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**), за исключением того, что 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**) заменяли на 2-(трет-бутил)фенол. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47-7,49 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 6,91-6,93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,86-6,88 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

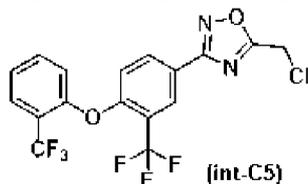
Синтез 2-(4-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида (**int-C4**)



2-(4-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**int-C4**) получали с использованием процедуры,

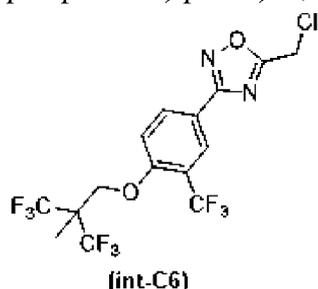
аналогичной описанной в стадиях 1-2 для синтеза 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**), за исключением того, что 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**) заменяли на 2-гидрокси-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**int-B1**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.= 1,35 мин; масса/заряд 490,2 [M+H]⁺.

Синтез 5-(хлорметил)-3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C5**)



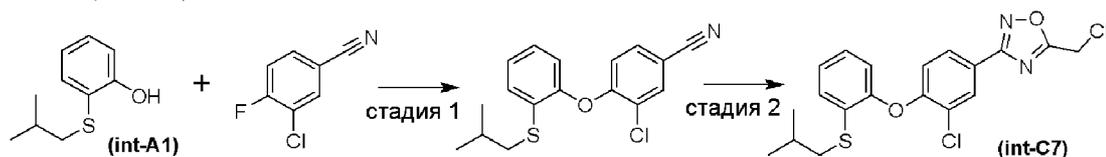
5-(хлорметил)-3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C5**) получали с использованием процедуры, аналогичной описанной в стадиях 1-2 для синтеза 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**), за исключением того, что 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**) заменяли на 2-(трифторметил)фенол. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.= 1,17 мин; масса/заряд 423,1 [M+H]⁺.

Синтез 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C6**)



5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C6**) получали по методике, аналогичной методике синтеза 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C1**), за исключением того, что 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**) заменяли на 3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропан-1-ол. ЖХ-МС, Метод 2: Rt.= 1,28 мин; масса/заряд 457,2 [M+H]⁺

Синтез 3-(3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C7**)

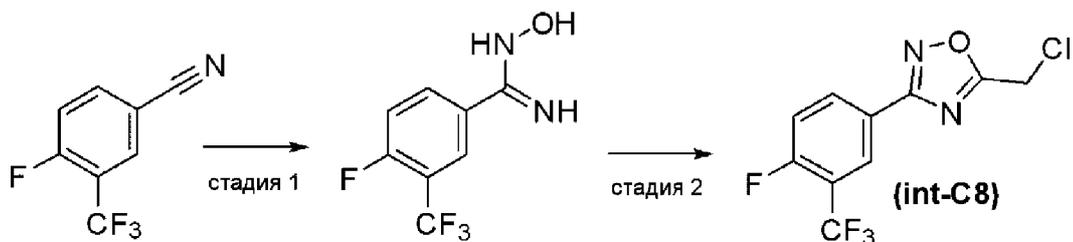


Стадия 1: Карбонат цезия (402 мг, 1,23 ммоль) вносили в раствор 2-(изобутилтио)фенола (**int-A1**) (75 мг, 0,411 ммоль) и 3-хлор-4-фторбензонитрила (64,0 мг, 0,411 ммоль) в DMF

(4 мл). Полученную суспензию нагревали до 160°C под действием микроволнового излучения в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3х), получая 3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)бензонитрил. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, метод 5: Rt.=3,29 мин; масса/заряд 318,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,77 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 0,98 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия 2: Гидроксиламин (0,121 мл, 4,09 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)бензонитрила (130 мг, 0,409 ммоль) в EtOH (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 45°C. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Материал растворяли в толуоле (1,5 мл). Добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,036 мл, 0,452 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-40%-ным EtOAc в гептане. Фракции продукта собирали, объединяли и концентрировали, получая 3-(3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C7**). ЖХ-МС, метод 5: Rt.= 3,61 мин; масса/заряд 409,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,83 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Синтез 5-(хлорметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C8**)

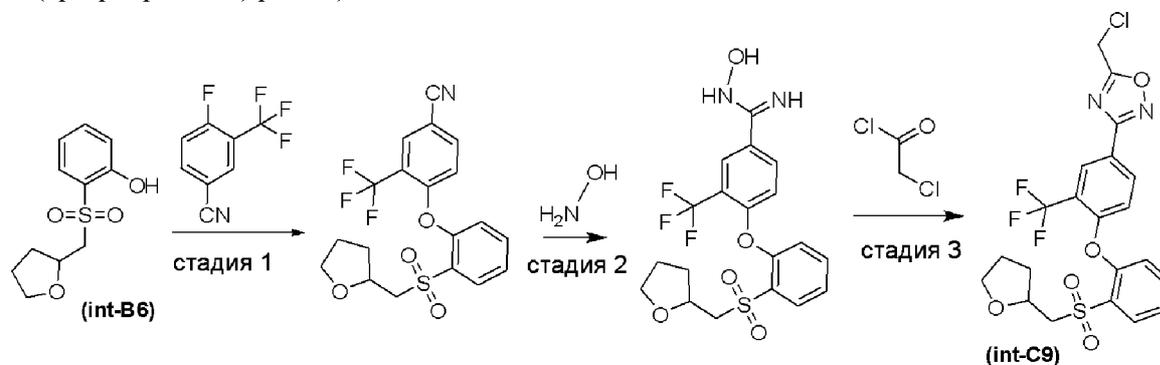


Стадия 1: В трехгорлую колбу объемом 500 мл к раствору 4-фтор-3-(трифторметил)бензонитрила (15,0 г, 79,32 ммоль) в метаноле (150 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли раствор гидроксиламина 50 мас.% в воде (52,4 мл, 793,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме и остаток разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 4-фтор-N-гидрокси-3-(трифторметил)бензимидамид. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=0,97 мин; масса/заряд 223,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9,88 (s, 1H), 8,02-8,03 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 6,06 (s, 2H).

Стадия 2: В трехгорлую колбу объемом 500 мл к раствору 4-фтор-N-гидрокси-3-

(трифторметил)бензимидамида (16,0 г, 72,0 ммоль) в толуоле (160 мл) по каплям добавляли хлорацетилхлорид (17,2 мл, 216,2 ммоль) при 0°C. После завершения добавления мутную желтую реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем прозрачному реакционному раствору давали остыть до комнатной температуры и гасили ледяной водой. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и соляным раствором (100 мл); затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя 3-6%-ный этилацетат в гексане, получая 5-(хлорметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C8**). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,38-8,39 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,73-7,78(m, 1H), 5,24(s, 2H).

*Синтез 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C9**)*



Стадия 1: 2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B6**) (2,56 г, 10,58 ммоль) растворяли в DMF (21,15 мл), затем вносили карбонат цезия (6,89 г, 21,15 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли 4-фтор-3-(трифторметил)бензонитрил (2 г, 10,58 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 72 часов. Затем реакционную смесь вносили в 100 мл воды и экстрагировали, используя EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли и сушили над MgSO₄ и затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с элюентами гептан : EtOAc 0-100%. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме, получая

4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)бензонитрил. ЖХ-МС, Метод 3: Rt. = 1,05 мин; масса/заряд 429,4 [M+H]⁺

Стадия 2: Гидроксиламин (3,18 мл, 58,3 ммоль) добавляли к 4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)бензонитрилу (2,4 г, 5,83 ммоль) в этаноле (29,2 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая N'-гидрокси-4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)бензимидамид, который использовали без очистки. ЖХ-МС, Метод 3: Rt. = 0,85 мин; масса/заряд 445,5 [M+H]⁺

Стадия 3: Хлорацетилхлорид (0,703 мл, 8,78 ммоль) вносили в раствор N'-

Стадия 1: 2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,83 мл, 10,30 ммоль) порциями в течение 1 часа добавляли к раствору диметилгидантоина (1,1 г, 8,58 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (4,50 мл, 25,8 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), объединенные органические слои промывали 1M HCl (2×10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, получая 5,5-диметил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-дион. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,93 (s, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 2: Карбонат цезия (3,58 г, 10,97 ммоль) вносили в раствор 5,5-диметил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-диона (0,95 г, 3,66 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолина (1,21 г, 4,39 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Материал подвергали азеотропной перегонке с гептаном несколько раз и помещали в глубокий вакуум на ночь, чтобы получить 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-дион. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,67-2,44 (m, 6H), 1,43 (s, 6H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

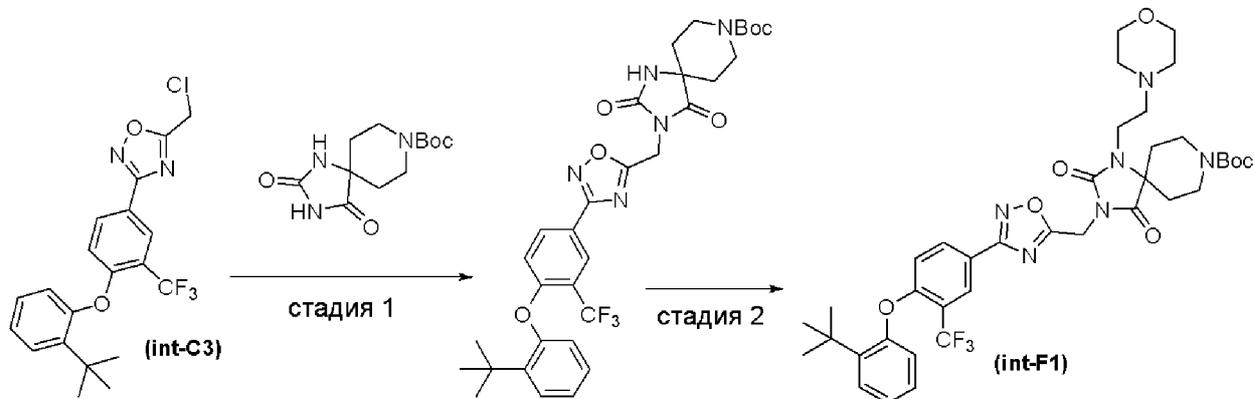
Стадия 3: Трифторуксусную кислоту (5,18 мл, 67,3 ммоль) добавляли к раствору 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-диона (1,25 г, 3,36 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3x). Неочищенный остаток сушили в высоком вакууме в течение 48 часов. Остаток затем растворяли в дихлорметане (50 мл) и промывали насыщенным раствором карбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Материал растворяли в ацетонитриле (10 мл), добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,362 мл, 3,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин из раствора выпадает твердый осадок. Реакционную смесь отфильтровали и собирали твердое вещество, получая 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**int-E1**). 1H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 10,76 (s, 1H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

Синтез 5-(гидроксиметил)-5-метилимидазолидин-2,4-диона (int-E2)

3,65 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

Е) Тип 6:

Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (int-F1)

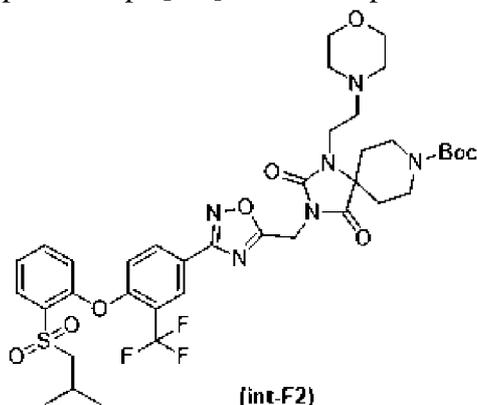


Стадия 1: К раствору 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C3**) (1,0 г, 2,43 ммоль), растворенного в DMF (6 мл), добавляли карбонат калия (0,504 г, 3,65 ммоль), а затем трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,656 г, 2,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70⁰С в течение 2 часов, затем давали остыть до комнатной температуры и выливали на колотый лед. Осажденный продукт собирали фильтрованием и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный твердый продукт объединяли с отфильтрованным твердым продуктом, получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,5 г, 0,77 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,06-8,09(d, J =8,4 Гц, 1H), 7,46-7,48(d, J =6,4 Гц, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 6,99(s, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 5,00(s, 1H), 3,99 (bs, 2H), 3,25-3,31(m, 2H), 2,06-2,12(m, 2H), 1,65-1,7 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2: В раствор трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,6 г, 0,93 ммоль) в DMF (6 мл), вносили карбонат цезия (1,093 г, 3,35 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолина гидробромид (0,308 г, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем выливали на колотый лед. Осажденный продукт собирали фильтрованием и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (50 мл x 3), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный твердый продукт объединяли с отфильтрованным твердым продуктом, чтобы получить трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F1**). ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,25мин; масса/заряд 758,7 [M+H]. ¹H ЯМР

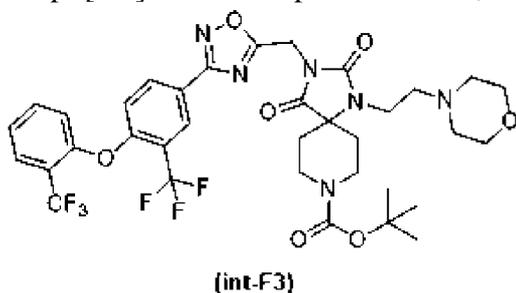
(400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,06-8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,54-2,62 (m, 6H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F2**)



трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) получали, используя процедуру, аналогичную описанной для синтеза трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F1**), кроме того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C2**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=3,16 мин; масса/заряд 821,9 [M+H]⁺.

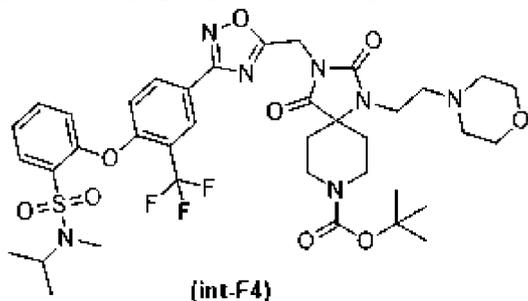
Синтез трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F3**)



Трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F3**) получали, используя процедуру, аналогичную описанной для синтеза трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-

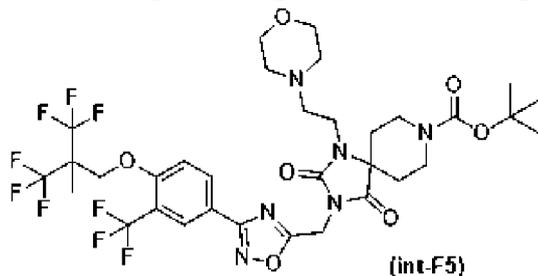
1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F1**), кроме того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C5**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,38 мин; масса/заряд 769,4 [M+H]⁺.

*Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(N-изопропил-N-метилсульфамоил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F4**)*



Трет-бутил 3-((3-(4-(2-(N-изопропил-N-метилсульфамоил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F4**) получали, используя процедуру, аналогичную описанной для синтеза трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F1**), кроме того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**) заменяли на 2-(4-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**int-C4**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=3,20 мин; масса/заряд 836,4 [M+H]⁺.

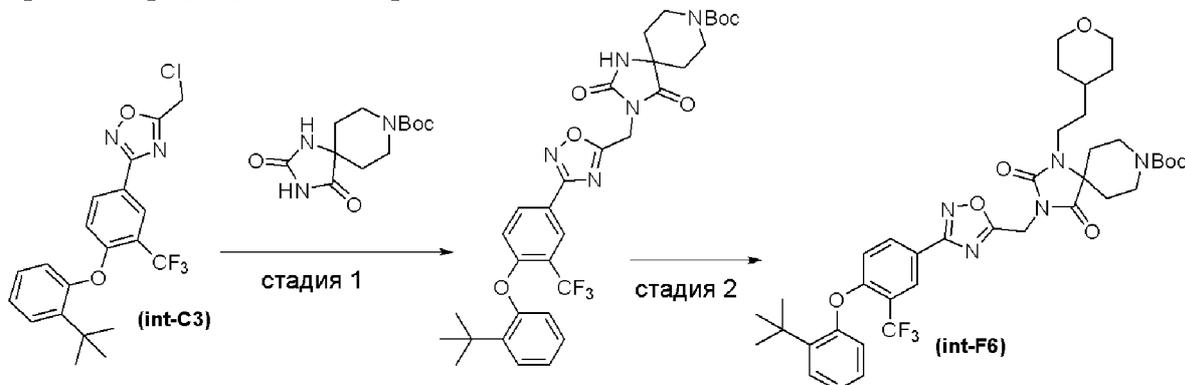
*Синтез трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3)-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F5**)*



Трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F5**) получали, используя процедуру, аналогичную описанной для синтеза трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F1**), кроме того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**)

заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C6**). ЖХ-МС, Метод 3: $R_t = 1,36$ мин, масса/заряд 803,6 $[M+H]^+$

*Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F6**)*

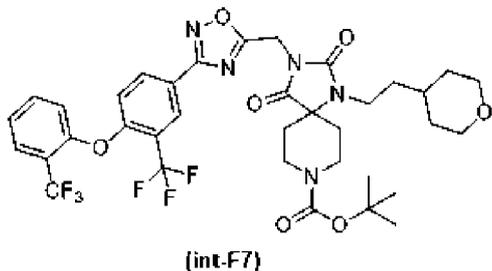


Стадия 1: К раствору 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C3**) (1,0 г, 2,43 ммоль), растворенного в DMF (6 мл), добавляли карбонат калия (0,504 г, 3,65 ммоль), а затем трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,656 г, 2,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем давали остыть до комнатной температуры и выливали на колотый лед. Осажденный продукт собирали фильтрованием и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный твердый продукт объединяли с отфильтрованным твердым продуктом, получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,5 г, 0,77 ммоль). 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 8,06-8,09(d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,46-7,48(d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 6,99(s, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 5,00(s, 1H), 3,99 (bs, 2H), 3,25-3,31(m, 2H), 2,06-2,12(m, 2H), 1,65-1,7 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2: В раствор (трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата) (0,5 г, 0,77 ммоль) в DMF (5 мл) вносили карбонат цезия (0,886 г, 2,71 ммоль), а затем 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2Н-пиран (0,18 г, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем выливали на колотый лед. Осажденный продукт собирали фильтрованием и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный твердый продукт объединяли с отфильтрованным твердым продуктом, получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-

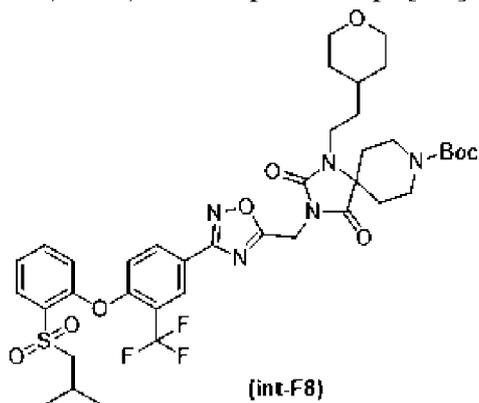
триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**). ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,49 мин; масса/заряд 700,6 [M+H]⁺.

*Синтез трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F7**)*



Трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F7**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F6**), за исключением того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C3**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C5**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,41 мин; масса/заряд 768,1 [M+H]⁺.

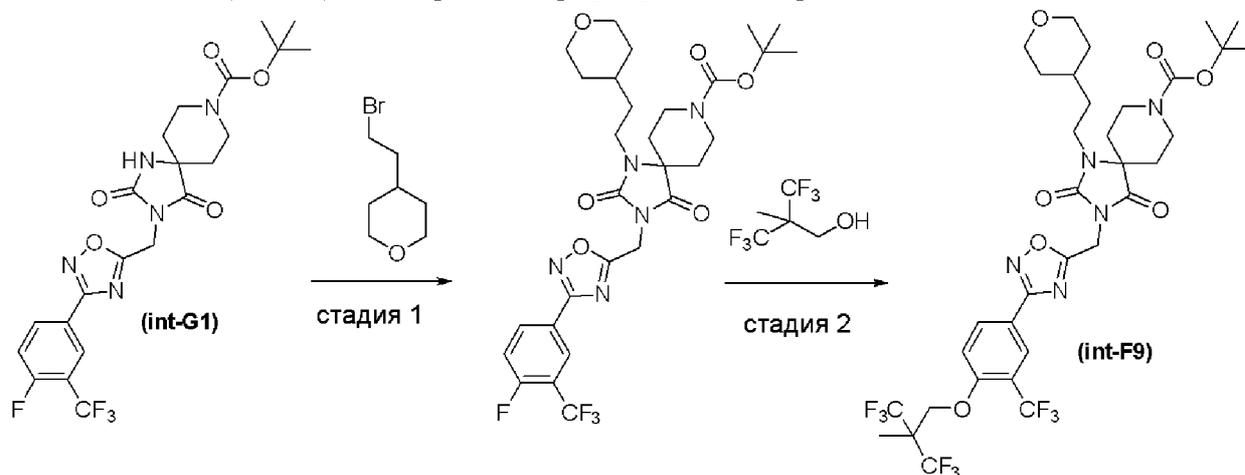
*Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F8**)*



Трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F8**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F6**), за исключением того, что 3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-

оксидазол (**int-C3**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксидазол (**int-C2**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,38 мин; масса/заряд 820,4 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксидазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-F9**)



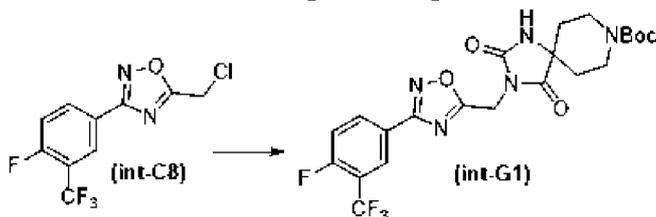
Стадия 1: Карбонат цезия (4315 мг, 13,24 ммоль) вносили в смесь трет-бутил 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксидазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-G1**) (1700 мг, 3,31 ммоль) и 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пирана (767 мг, 3,97 ммоль) в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гептан), получая трет-бутил 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксидазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ESI-MS; масса/заряд [M+H]⁺: 626,2.

Стадия 2: 2-Метилпропан-2-олат калия (1 М в THF) (2,494 мл, 2,494 ммоль) вносили в 3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропан-1-ол (0,414 г, 2,110 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Через 5 минут добавляли трет-бутил 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксидазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,2 г, 1,918 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой сушили над соляным раствором, безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гептан), получая трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-

трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F9**). ESI-MS; масса/заряд $[M+H]^+$: 802,3.

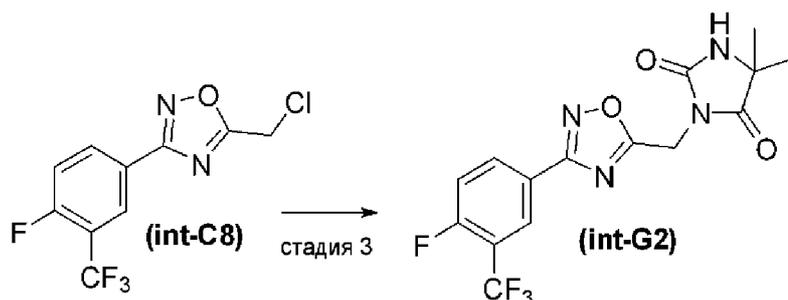
G) Тип 7:

*Синтез трет-бутил-3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-G1**)*



В трехгорлую колбу объемом 250 мл в раствор 5-(хлорметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C8**) (5,0 г, 17,81 ммоль) и трет-бутил 2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (4,79 г, 17,81 ммоль) в сухом DMF (50 мл) вносили карбонат калия (3,69 г, 26,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, затем давали остыть до комнатной температуры и выливали на колотый лед, перемешивая в течение 15 минут. Образовавшийся твердый осадок отделяли вакуум-фильтрацией, промывали холодной водой и сушили в вакууме, получая трет-бутил 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-G1**). ЖХ-МС, Метод 7: $R_t=1,90$ мин; масса/заряд 512,4 $[M-H]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9,15 (s, 1H), 8,34(m, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H), 7,72-7,77(m, 1H), 5,03(s, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

*Синтез 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**int-G2**)*

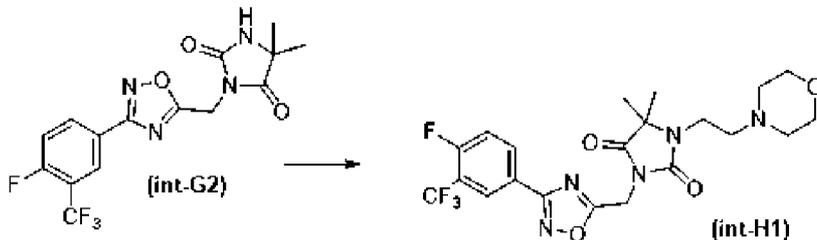


Раствор 5-(хлорметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C8**) (4,35 г, 15,50 ммоль) в DMF (25 мл) обрабатывали 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (2,98 г, 23,25 ммоль) и карбонатом калия (4,28 г, 31,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, а затем выливали в воду со льдом (100 мл) и выдерживали в холодильнике в течение ночи. Осадок собирали и промывали ледяной водой, получая 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**int-G2**). ЖХ-МС, метод 2: масса/заряд 373,2 $[M+H]^+$; 1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (dd, J=6,7, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (ddd, J=8,4, 4,6, 2,1 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

Н) Тип 8:

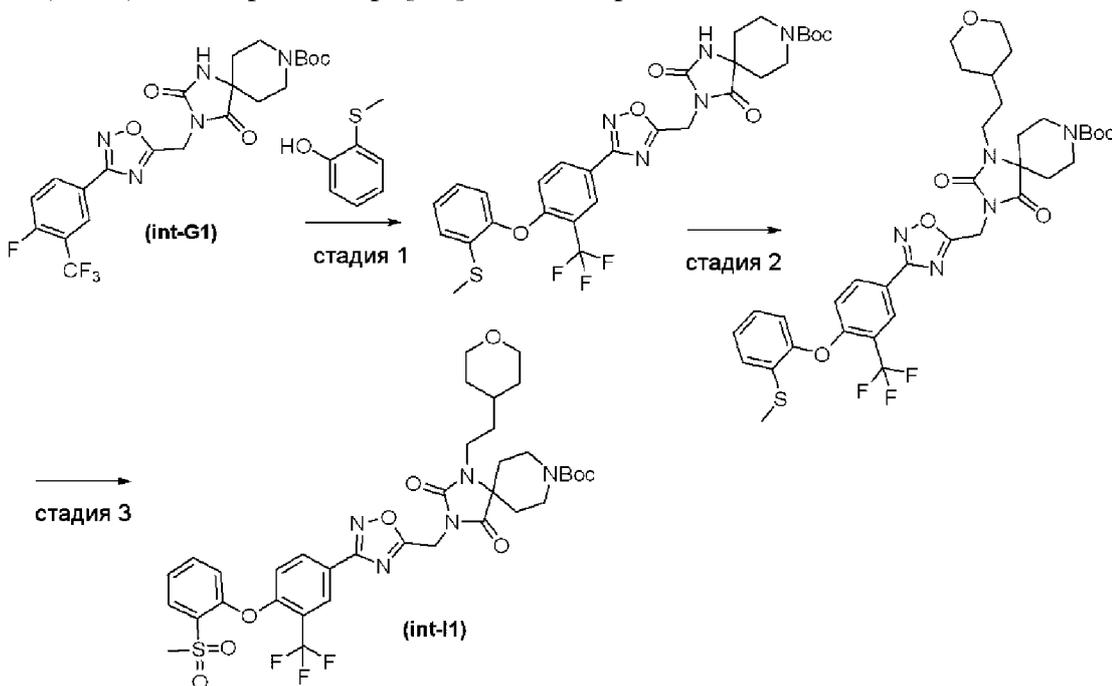
Синтез 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидина -2,4-диона (**int-H1**)



3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**int-G2**) (2 г, 5,37 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолин·HBr (1,625 г, 5,91 ммоль) объединяли в DMF (15 мл) и обрабатывали карбонатом цезия (7,00 г, 21,49 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду, собирали образовавшийся осадок, а затем водный фильтрат экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои и осадок промывали 0,5 М раствором LiCl, затем объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на картридже ISCO 120 г, элюируя 0-10%-ным MeOH в EtOAc, получая 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин -2,4-дион (**int-H1**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=2,34 мин; масса/заряд [M+H]⁺ 486,5.

И) Тип 9:

Синтез трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазастиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-I1**)



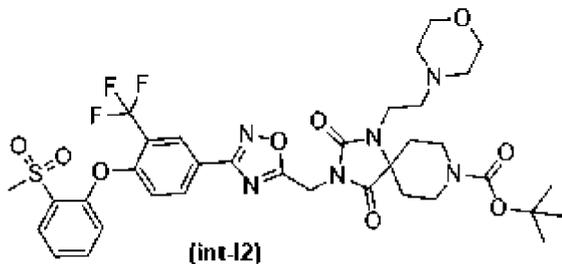
Стадия 1: В раствор 2-(метилтио)фенола (0,3 г, 2,14 ммоль) в DMF (10 мл) вносили карбонат цезия (2,09 г, 6,42 ммоль), затем трет-бутил-3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-G1**) (1,0 г, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем выливали на колотый лед при непрерывном перемешивании. Образовавшийся твердый осадок отделяли вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, при этом продукт элюировали 35-55%-ным этилацетатом в гексане. Продуктовые фракции объединяли и концентрировали, получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,14 мин; масса/заряд 632,5 [M-H]⁻; 1H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9,14 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,28-7,31 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87-6,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2: В раствор (трет-бутил 3-((3-(4-(2-(метилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата) (0,55 г, 0,86 ммоль) в DMF (5,5 мл) вносили карбонат цезия (0,848 г, 2,60 ммоль), а затем 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран (0,201 г, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем выливали на колотый лед. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.= 2,33 мин; масса/заряд 690,5 [M+H-56].

Стадия 3: В раствор (трет-бутил 3-((3-(4-(2-(метилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат) (0,62 г, 0,83 ммоль) в дихлорметане (18,6 мл) порциями добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (0,43 г, 2,49 ммоль) при 0^oC. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, при этом продукт элюировали 80-100%-ным этилацетатом в гексане. Фракции продукта объединяли и концентрировали получая трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I1**). ЖХ-МС, Метод 8:

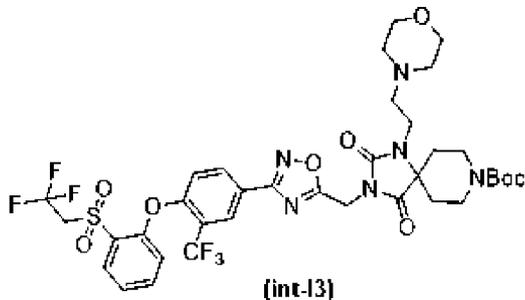
Rt.=3,83 мин; масса/заряд 722,2 [M+H-56].

Синтез *трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-I2)*



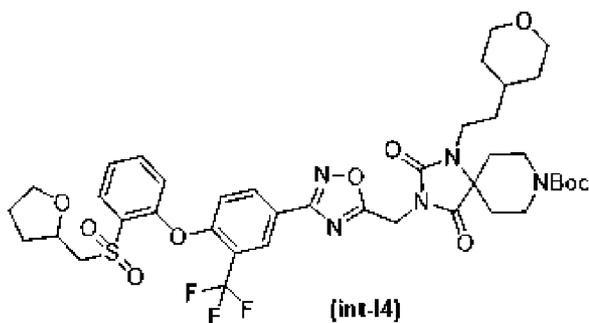
Трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I2**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-II**), за исключением того, что 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран заменили на 4-(2-бромэтил)морфолин. ЖХ/МС Метод 8: Rt.=3,59 мин; масса/заряд 779,3 [M+H]⁺.

Синтез *трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (int-I3)*



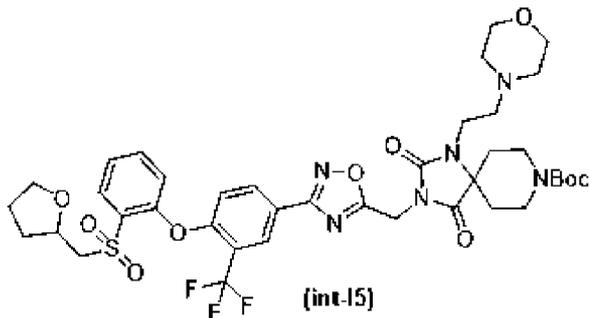
Трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I3**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-II**), за исключением того, что 2-(метилтио)фенол заменяли на 2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенол (**int-A6**), а 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин. ЖХ/МС Метод 7: Rt.=1,95 мин; масса/заряд 815,5 [M+H]⁺.

Синтез *трет-бутил-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (int-I4)*



Трет-бутил-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I4**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-I1**), за исключением того, что 2-(метилтио)фенол заменяли на 2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B6**). ЖХ-МС, Метод 7: Rt.=1,96 мин; масса/заряд 792,8 [M+H-56].

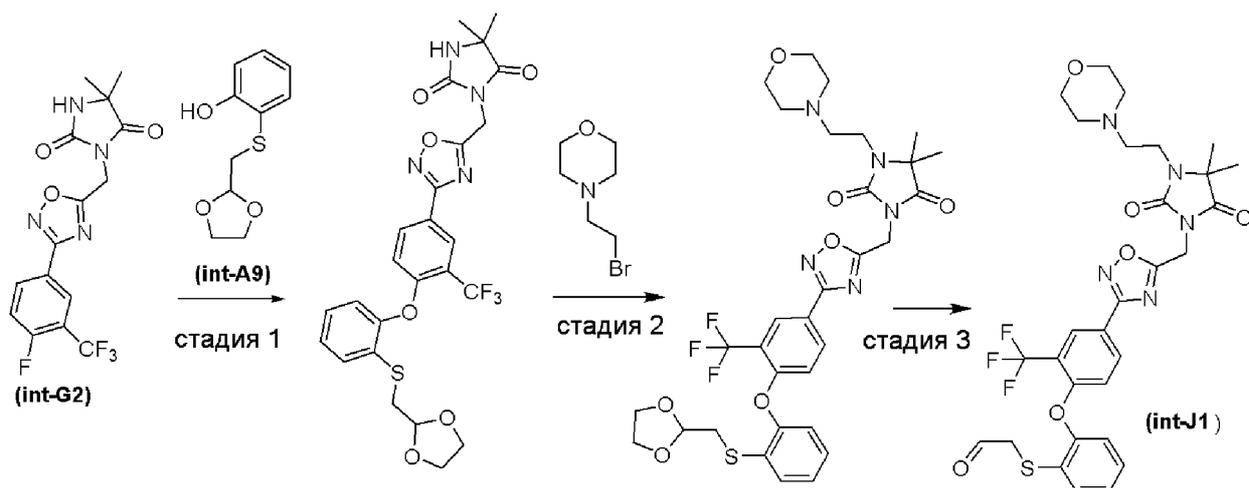
Синтез *трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (int-I5)*



Трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I5**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-I1**), за исключением того, что 2-(метилтио)фенол заменяли на 2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B6**) и 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин. ЖХ-МС, Метод 7: Rt.=1,64 мин; масса/заряд 849,8 [M+H].

Ж) Тип 10:

Синтез *трет-бутил* *3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазо* *Синтез* *2-((2-(4-(5-((4,4-диметил-3-(2-морфолиноэтил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)фенил)тио)ацетальдегида (int-J1)*



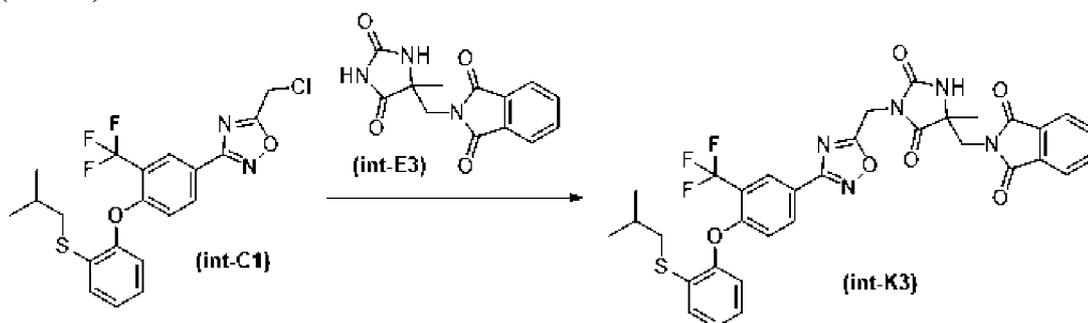
Стадия 1: 2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенол (**int-A9**) (1,3791 г, 6,50 ммоль) растворяли в DMF (13 мл) и затем вносили карбонат цезия (4,23 г, 12,99 ммоль). Добавляли 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**int-G2**) (2,419 г, 6,50 ммоль) и затем смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), затем экстрагировали, используя EtOAc (3×100 мл). Затем органические вещества объединяли и сушили над MgSO₄, затем очищали с использованием ISCO с элюентами гептан:EtOAc 0-100%. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,14 мин; масса/заряд 563,3 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 8,03 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (dd, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,95 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,10 (d, J=3,4 Гц, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,31-1,15 (m, 3H), 0,84 (td, J=7,0, 2,3 Гц, 1H).

Стадия 2: 3-((3-(4-(2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1 г, 1,771 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолин (0,585 г, 2,126 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), а затем вносили карбонат цезия (1,731 г, 5,31 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали с помощью ISCO с элюентами DCM:MeOH (0-30%). Затем фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,18 мин; масса/заряд 678,6 [M-H]⁻.

Стадия 3: 3-((3-(4-(2-(((1,3-диоксолан-2-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (900 мг, 1,328 ммоль) растворяли в THF (5 мл), а затем добавляли уксусную кислоту (0,304 мл, 5,31 ммоль) и HCl (0,221 мл, 1,328 ммоль).

течение 30 минут. Затем добавляли 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C2**) (100 мг, 0,226 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали с использованием ИСКО с DCM: MeOH (0-30%), получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидина-2,4-дион (**int-K2**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,26 мин; масса/заряд 505,4 [M-H]-.

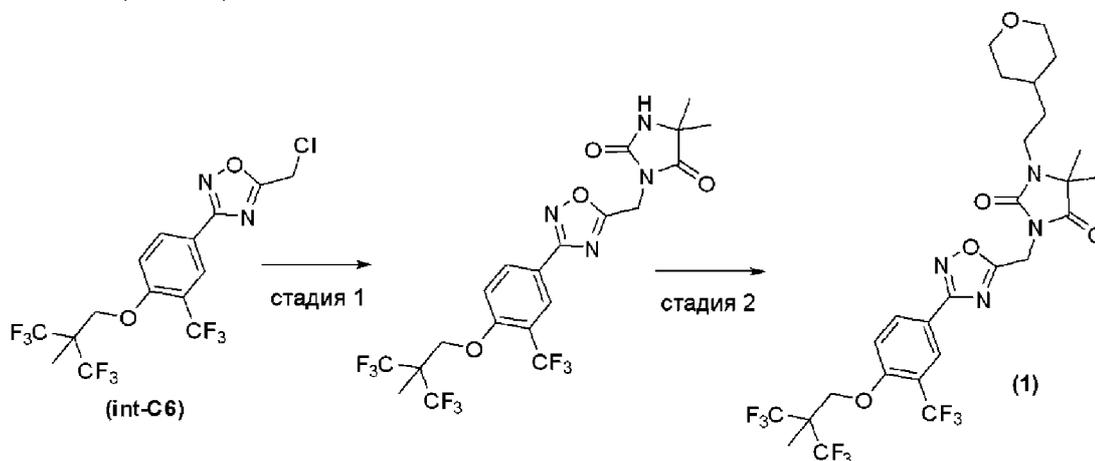
Синтез 2-((1-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (**int-K3**)



2-((1-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (**int-K3**) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**int-K2**), за исключением того, что имидазолидин-2,4-дион заменяли на 2-((4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (**int-E3**). ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,35 мин; масса/заряд 680,7 [M+H]+.

Синтез иллюстративных соединений

Пример 1. Синтез 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2)-(трифторметил)прокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**1**)

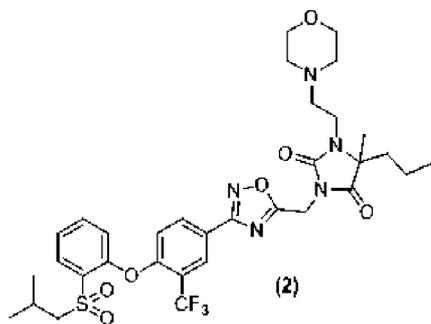


Стадия 1: 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)прокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C6**) (210 мг, 0,460 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и обрабатывали 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (88 мг, 0,690 ммоль) и карбонатом калия (127 мг, 0,920 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч, затем давали остыть до комнатной температуры и выливали в воду со льдом (100 мл). Смесь оставляли в холодильнике на ночь. Осадок собирали, промывали ледяной водой и неочищенное соединение 5,5-диметил-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,21 мин; масса/заряд 549,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2Н-пиран (70,4 мг, 0,365 ммоль) добавляли к смеси 5,5-диметил-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (100 мг, 0,182 ммоль) и карбоната цезия (178 мг, 0,547 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли, используя EtOAc, последовательно промывали водой и соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гептан, затем 0-5% MeOH/DCM), получая 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**1**). ЖХ-МС, метод 2: Rt.=1,35 мин; масса/заряд 661,3 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃CN, 400 МГц) δ 8,21-8,50 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=8,8 Гц), 4,94 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,80-4,02 (m, 2H), 3,21-3,52 (m, 4H), 2,11-2,32 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 5H), 1,46 (s, 6H), 1,20-1,40 (m, 2H).

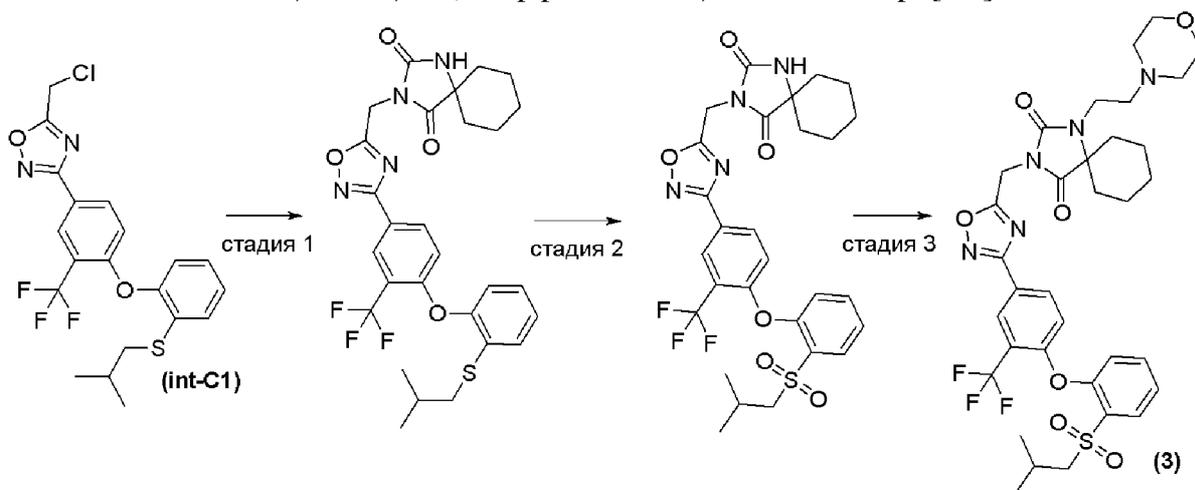
Пример 2: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)-5-пропилимидазолидин-2,4-дион (**2**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)-5-пропилимидазолидин-2,4-дион (**2**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**1**), за исключением того, что 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-

оксадиазол (**int-C6**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C2**), 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион заменяли на 5-метил-5-пропилимидазолидин-2,4-дион, а 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,17-8,19 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,14-8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,46 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,04-7,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,73-3,75 (t, J=4,0 Гц, 4H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 3H), 2,63-2,67 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,57 (bs, 4H), 2,26-2,32 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,09-1,11 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,95-0,99 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS Способ 7: Rt.=4,63 мин., масса/заряд 708,4 [M+H].

Пример 3: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**3**)



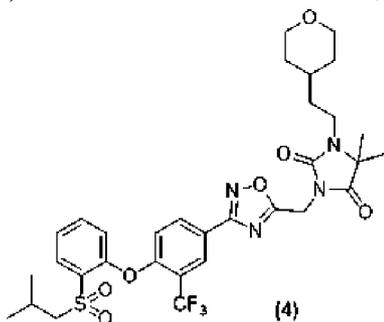
Стадия 1: 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C1**) (0,25 г, 0,56 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл) и в реакционную смесь вносили карбонат цезия (0,551 г, 1,69 ммоль) и 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион (0,076 г, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выливали на колотый лед и перемешивали в течение 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали и собирали, затем промывали водой. Продукт сушили в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,24 мин; масса/заряд 575,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9,02 (s, 1H), 8,11-8,22 (m, 2H), 7,53-7,55 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,17-7,18 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

Стадия 2: К раствору 3-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (0,31 г, 0,54 ммоль) в дихлорметане (9,3 мл) порциями при 0⁰С добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (0,278 г, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия (25 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (20 мл x 5), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (0,325 г, выход 99,3%). ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,30 мин; масса/заряд 605 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9,02 (s, 1H), 8,22-8,26(m, 2H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,80-7,84(m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,33-7,35(m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 5,01(s, 2H), 3,31 (d, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,56-1,75 (m, 8H), 1,32 (m, 2H), 1,00 (d, 6H).

Стадия 3: В раствор 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3-дiazаспиро [4.5]декан-2,4-диона (0,325 г, 0,53 ммоль), растворенного в DMF (3,2 мл), вносили карбонат цезия (0,348 г, 1,07 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолин.HBr (0,162 г, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливали на колотый лед и перемешивали в течение 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали и собирали, затем промывали водой. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, фракции продукта объединяли и лиофилизировали, получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**3**). ЖХ-МС, Метод 7: Rt.=4,69 мин; масса/заряд 720,4 [M+H]⁺, ЖХ-МС, метод 8: Rt.=5,25мин; масса/заряд 720,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,14-8,19(m, 2H), 7,66-7,70(t, d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,46(t, d, J=7,6 Гц, 1H), 7,03-7,07(m, 2H), 5,00(s, 2H), 3,74(bs, 4H), 3,44-3,48(t, J=7,6 Гц, 2H), 3,38-3,39 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,63-2,67 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,58(bs, 4H), 2,26-2,32(m, 1H), 2,08-2,15(m, 2H), 1,66-1,91 (m, 7H), 1,21-1,32(m, 1H), 1,09-1,11 (d, J=6,4 Гц, 6H).

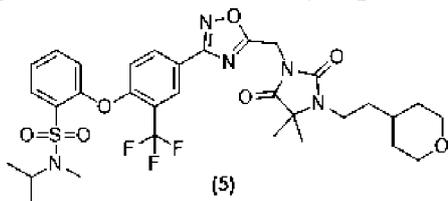
Пример 4. 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-2,4-диона (**4**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-2,4-дион (**4**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**1**), за исключением того, что 5-(хлорметил)-3-(4-

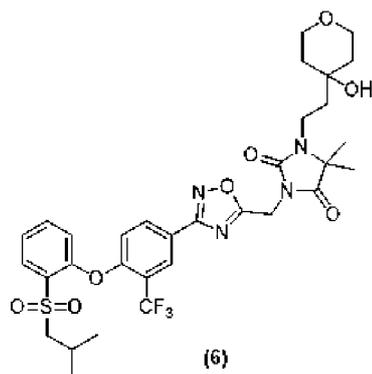
(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C6**) заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C2**), а 4-(2-бромэтил)морфолин заменяли 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пираном. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,42 (td, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,02-3,89 (m, 3H), 3,46-3,27 (m, 7H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 3H), 1,51 (s, 4H), 1,40 (s, 2H), 1,08 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=3,01$ мин., масса/заряд 679,7 [M+H].

Пример 5: 2-(4-(5-((4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**5**)



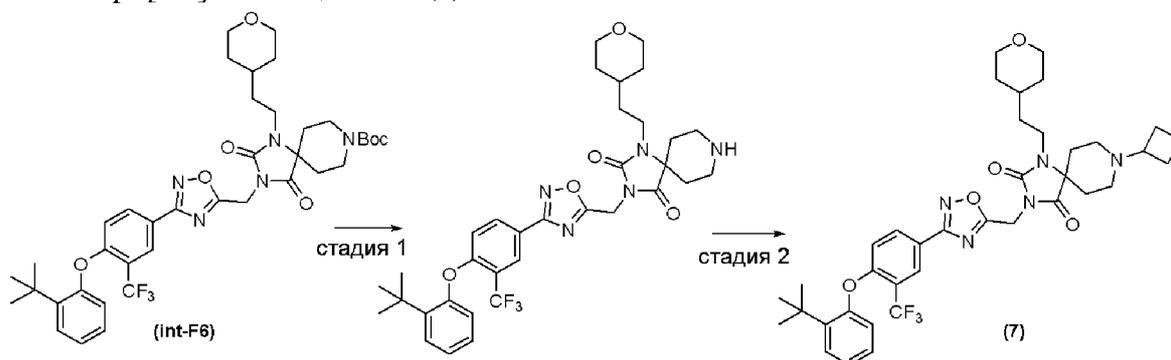
2-(4-(5-((4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**5**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**1**), за исключением того, что 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (**int-C6**) заменяли на 2-(4-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (**int-C4**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=8,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J=8,2$, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (td, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,88 (ddt, $J=11,5$, 4,8, 2,3 Гц, 3H), 3,36-3,19 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,64-1,45 (m, 7H), 1,43 (s, 6H), 0,99 (brs, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=3,15$ мин., масса/заряд 694,4 [M+H].

Пример 6: 1-(2-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**6**)



1-(2-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион **(6)** получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона **(1)**, за исключением того, что 5-(хлорметил)-3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол **(int-C6)** заменяли на 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол **(int-C2)**, а 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран заменяли на 2-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил 4-метилбензолсульфонат **(int-D1)**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (ddd, $J=11,7, 8,3, 1,9$ Гц, 2H), 7,66 (ddd, $J=8,2, 7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,42 (td, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,84-3,70 (m, 4H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,37 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,27 (dp, $J=13,3, 6,7$ Гц, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,73 (ddd, $J=13,5, 10,4, 5,5$ Гц, 2H), 1,64-1,54 (m, 8H), 1,08 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 4: $R_t=4,69$ мин., масса/заряд 695,5 [M+H].

Пример 7: 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион **(7)**

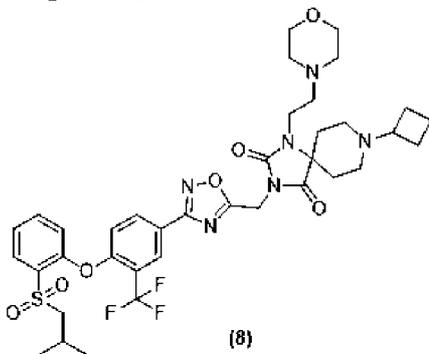


Стадия 1: К раствору трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата **(int-F6)** (0,6 г, 0,79 ммоль) в дихлорметане (6 мл) по каплям добавляли 4М HCl в диоксане (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем

концентрировали в вакууме, чтобы удалить HCl. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=1,87 мин; масса/заряд 656,6 [M+H]⁺.

Стадия 2: В раствор (3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион) (0,4 г, 0,61 ммоль) в дихлорметане (5,6 мл) по каплям добавляли уксусную кислоту (0,4 мл), затем циклобутанон (0,128 г, 1,83 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,388 г, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и чистые фракции лиофилизировали, получая 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (7). ЖХ-МС, Метод 7: Rt.=5,33 мин; масса/заряд 710,4 [M+H], ЖХ-МС, метод 8: Rt.=5,33 мин; масса/заряд 710,4 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,17-8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,55 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,97-6,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,87-6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,92-3,94 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 5H), 3,32 (m, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,13-2,20 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,25-1,30 (m, 4H).

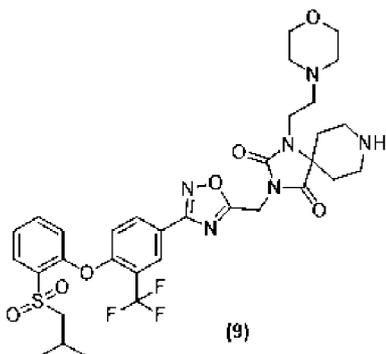
Пример 8: 8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (8)



8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (8) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-

(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J=7,7, 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,71-3,63 (m, 4H), 3,46 (dd, J=7,8, 6,6 Гц, 2H), 3,37 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,67-2,48 (m, 8H), 2,24-2,04 (m, 5H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,05 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=3,07 мин., масса/заряд 775,5 [M+H]⁺.

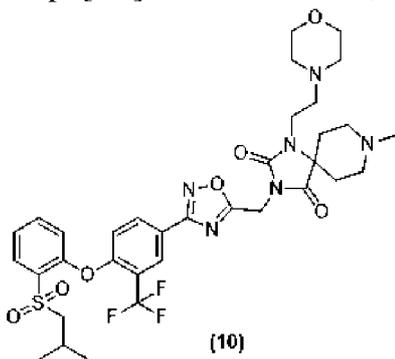
Пример 9: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (9)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (9) получали по методике, аналогичной описанной в стадии 1 примера 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**). ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,29-8,19 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,55 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,37-3,35 (m, 4H), 3,09 (t, J=12,5 Гц, 2H), 2,98 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,49-2,39 (m, 6H), 2,05 (tq, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 1,98-1,96 (2H, m), 1,70 (d, J=13,3 Гц, 2H), 0,96 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,64 мин., масса/заряд 721,8 [M+H]⁺.

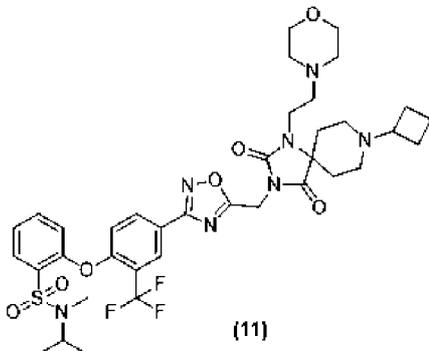
Пример 10: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-

1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (10)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (10) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-F6) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-F2), а циклобутанон заменяли формальдегидом с использованием цианоборгидрида натрия в качестве восстановителя. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,05 (ddd, $J=8,0, 4,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,58 (tt, $J=7,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,56 (m, 3H), 2,46 (d, $J=6,2$ Гц, 6H), 2,21 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 0,99 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,75$ мин., масса/заряд 735,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

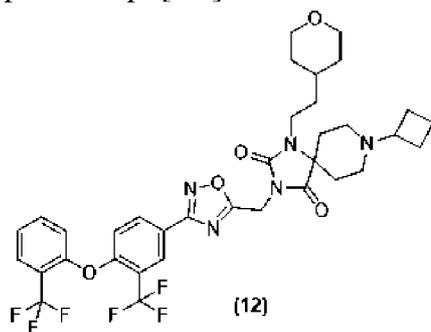
Пример 11: 2-(4-(5-((8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (11)



2-(4-(5-((8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамид (11) получали по методике, аналогичной

описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(N-изопропил-N-метилсульфамоил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F4**). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,27-8,17 (m, 2H), 7,98 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,08 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,54 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,36 (d, J=14,7 Гц, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,43 (m, 8H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,61 (t, J=8,7 Гц, 2H), 0,96 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=3,07 мин., масса/заряд 790,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

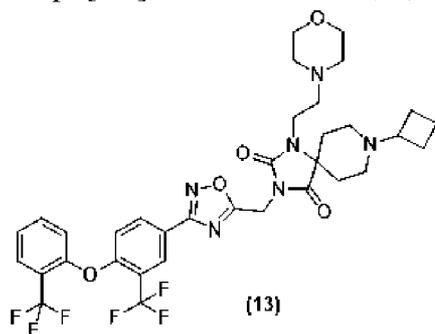
Пример 12: 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**12**)



8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**12**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F7**). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,28-8,18 (m, 2H), 7,90 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 4H), 2,79 (q, J=7,7 Гц, 1H), 2,71 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,79 (d, J=9,5 Гц, 2H), 1,72 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,61 (d, J=13,8 Гц, 4H), 1,50 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,26-1,12 (m, 2H); LCMS Способ 5: Rt.=3,40 мин., масса/заряд 722,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

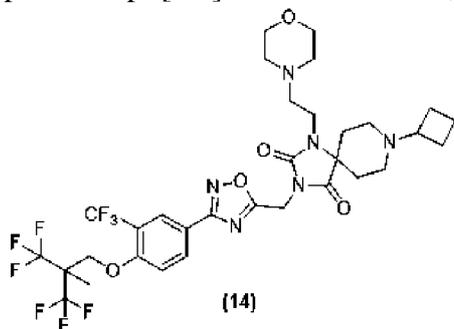
Пример 13: 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-

(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**13**)



8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**13**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F3**). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,28-8,18 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,78 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,54 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,16 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,80 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,46 (d, $J=7,6$ Гц, 9H), 2,00 (d, $J=4,2$ Гц, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (dd, $J=19,6, 11,1$ Гц, 4H), 1,66-1,59 (m, 2H); LCMS Способ 5: $R_t=3,18$ мин., масса/заряд 723,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

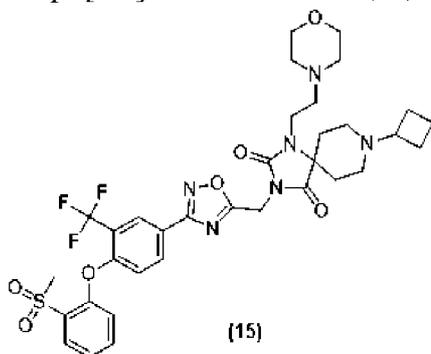
Пример 14: 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**14**)



8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**14**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-

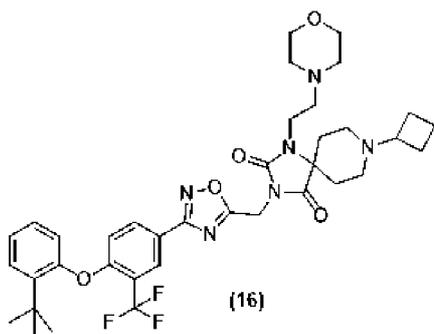
оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F5**). ¹Н ЯМР (CD₃CN, 400 МГц) δ 7,90-8,41 (m, 2H), 7,22-7,45 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,33 (t, 2H, J=7,3 Гц), 2,68-2,91 (m, 3H), 2,50 (t, 2H, J=7,3 Гц), 2,35-2,51 (m, 6H), 1,98-2,09 (m, 3H), 1,65-1,82 (m, 4H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,47-1,52 (m, 4H); LCMS Способ 6: Rt.=3,22 мин., масса/заряд 757,8 [M+H]⁺.

Пример 15: 8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**15**)



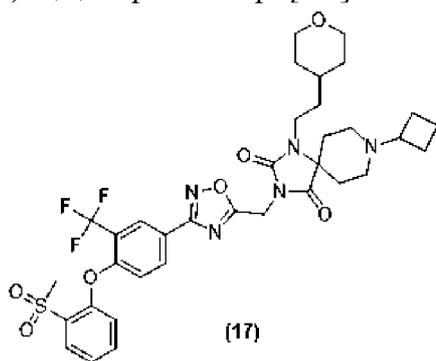
8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**15**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I2**). ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,38 (s, 1H), 8,23-8,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,10-8,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,77-7,80 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,50-7,54 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,68-3,70 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,46-3,49 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,269 (m, 3H), 2,91-2,99 (m, 3H), 2,62-2,68 (m, 4H), 2,56 (bs, 4H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 4H), 1,76 (m, 2H); LCMS Способ 7: Rt.=3,75 мин., масса/заряд 733,3 [M+H]⁺.

Пример 16: 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**16**)



3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (16) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-F6) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-F1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,51-7,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,96-6,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,87-6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,46-3,49 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,86-2,94 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 8H), 2,16 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); LCMS Способ 7: Rt.=4,49 мин., масса/заряд 711,4 [M+H]⁺.

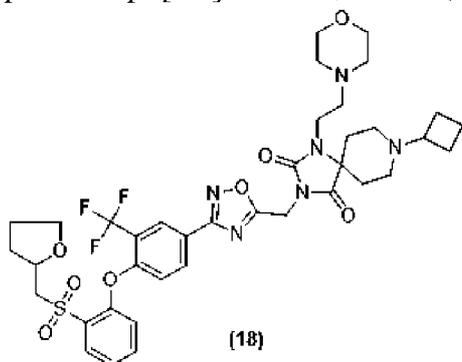
Пример 17: 8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (17)



8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (17) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-

1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-II**). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,26 (s, 1H), 8,22-8,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,01-8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,80-7,84 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,54-7,58 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,16 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80-3,82 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,21-3,33 (m, 4H), 2,77-2,80 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 4H), 2,33-2,42 (m, 4H), 1,96-1,98 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 4H), 1,60-1,63 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,15-1,20 (m, 2H); LCMS Способ 8: Rt.=3,68 мин., масса/заряд 732,3 [M+H]⁺.

Пример 18: 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**18**)

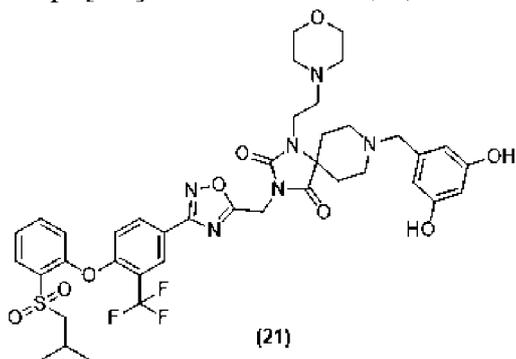


8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**18**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-I5**). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,22-8,25 (d, J=12 Гц, 1H), 8,06-8,08 (d, J=8 Гц, 1H), 7,75-7,79 (t, J=16 Гц, 1H), 7,49-7,53 (t, J=16 Гц, 1H), 7,18-7,20 (d, J=8 Гц, 1H), 7,09-7,11 (d, J=8 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31 (br, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,64 (m, 8H), 2,11-2,13 (m, 5H), 1,86-1,95 (m, 6H), 1,68-1,76 (m, 3H); LCMS Способ 7: Rt.=3,88 мин., масса/заряд 803,4 [M+H]⁺.

Пример 19. 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**19**)

оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**), а циклобутанон заменили 4-гидроксibenзальдегидом. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=8,2, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,27-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,40 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 4H), 2,25-2,11 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,79 мин., масса/заряд 827,9 [M+H]⁺.

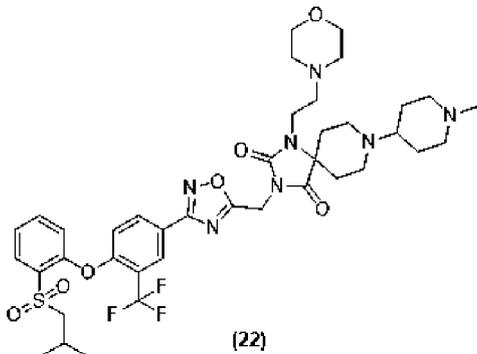
Пример 21: 8-(3,5-дигидроксибензил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**21**)



8-(3,5-дигидроксибензил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**21**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (7), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**), а циклобутанон заменили 3,5-дигидроксибензальдегидом. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,32 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,21 (t, J=2,2 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74-3,65 (m, 4H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,39 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H), 2,27-2,11 (m,

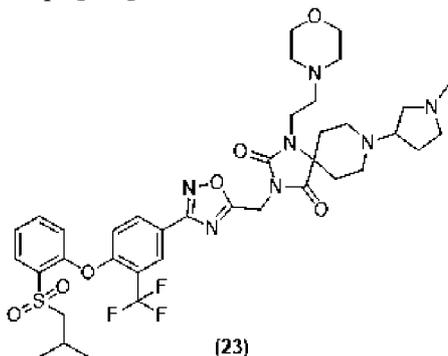
3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,57 мин., масса/заряд 843,7 [M+H]⁺.

Пример 22: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**22**)



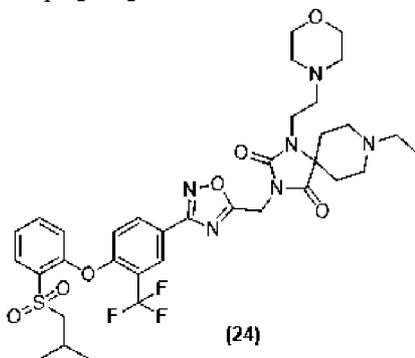
3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**22**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**), а циклобутанон заменяли на 1-метилпиперидин-4-он. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,74-3,66 (m, 4H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,08-2,92 (m, 6H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,02 (m, 5H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,76 мин.; масса/заряд 818,8 [M+H]⁺.

Пример 23: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпирролидин-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**23**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпирролидин-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**23**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) а циклобутанон заменяли на 1-метилпирролидин-3-он. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,81 (ddd, $J=8,2, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,56 (td, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,41 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 5H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 4H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,09 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,72$ мин., масса/заряд 804,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

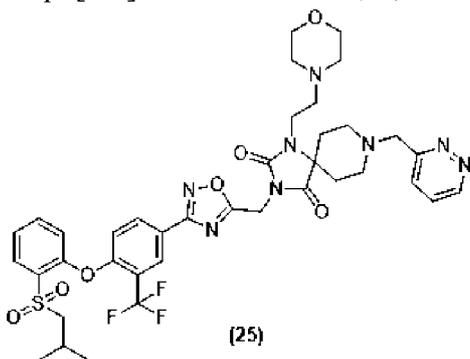
Пример 24: 8-этил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**24**)



8-Этил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**24**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) а циклобутанон заменяли на ацетальдегид. ^1H ЯМР (400 МГц,

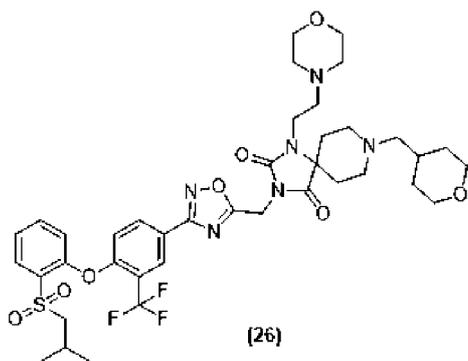
CD₃OD) δ 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,84-7,73 (m, 1H), 7,52 (td, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,71-3,63 (m, 4H), 3,56-3,43 (m, 6H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,20 -3,11 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 3H), 1,41-1,26 (m, 3H), 1,05 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,88 мин., масса/заряд 749,4 [M+H]⁺.

Пример 25: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиразин-3-илметил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**25**)



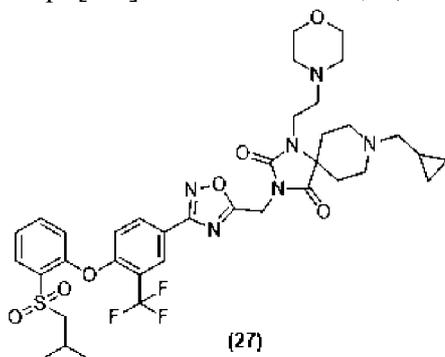
3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиридазин-3-илметил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**25**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) а циклобутанон заменяли пиридазин-3-карбальдегидом. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,10 (dd, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,50 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 4H), 2,25-2,09 (m, 3H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,62 мин., масса/заряд 813,6 [M+H]⁺.

Пример 26: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**26**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**26**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) а циклобутанон заменяли на тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38-8,34 (m, 1H), 8,21 (dd, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (td, $J=7,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (td, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,3$, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,51-3,33 (m, 6H), 2,86 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,74 (td, $J=12,2$, 2,6 Гц, 2H), 2,66-2,50 (m, 6H), 2,31 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 2H), 1,04 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,97$ мин., масса/заряд 819,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

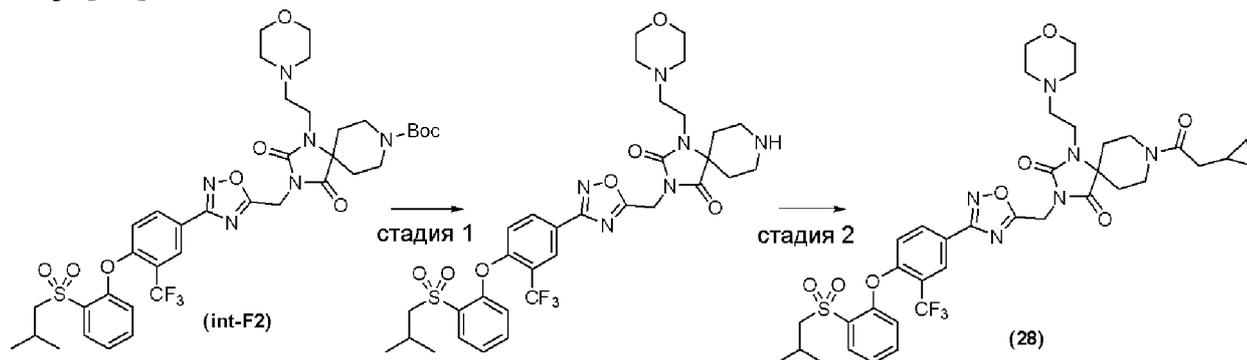
Пример 27: 8-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**27**)



8-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**27**) получали по методике, аналогичной описанной в

Примере 7 для синтеза 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**7**), за исключением того, что трет-бутил 3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F6**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**), а циклобутанон заменяли циклопропанкарбальдегидом. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,76 (td, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,50 (td, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=8,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,36 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,36 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,04 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,96-0,86 (m, 1H), 0,62-0,49 (m, 2H), 0,23-0,11 (m, 2H); LCMS Способ 5: $R_t=3,07$ мин., масса/заряд 775,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Пример 28: 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**28**)*

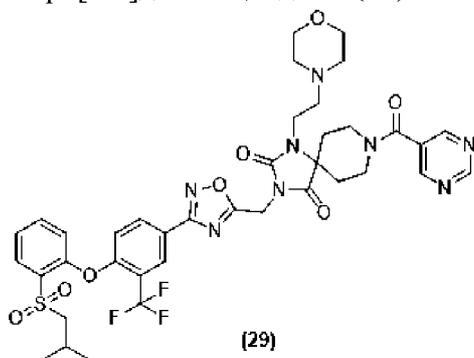


Стадия 1: В колбу, содержащую трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**), (1,78 г, 2,168 ммоль) вносили DCM (21,7 мл), а затем TFA (8,35 мл, 108 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 45 минут реакционную смесь концентрировали в вакууме, чтобы удалить TFA. Смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (4×5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл), объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. Продукт применяли непосредственно на следующей

стадии без очистки.

Стадия 2: В емкость, содержащую 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (50 мг, 0,069 ммоль), 2-циклопропилуксусную кислоту (10,4 мг, 0,104 ммоль) и (1-[бис(диметиламино)метилден)]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (47,5 мг, 0,125 ммоль), вносили DCM (0,7 мл), а затем N, N-диизопропилэтиламин (36 мкл, 0,208 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и остаток очищали на ISCO с обращенной фазой, 10-100%-ный ацетонитрил в воде с 0,1% гидроксида аммония. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали, получая 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**28**). ЖХ-МС, Метод 1: Rt. 2,86 мин, масса/заряд 803,3. [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J=8,2, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (td, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,24-1,96 (m, 3H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 6H), 1,03-0,96 (m, 1H), 0,62-0,47 (m, 2H), 0,27-0,13 (m, 2H).

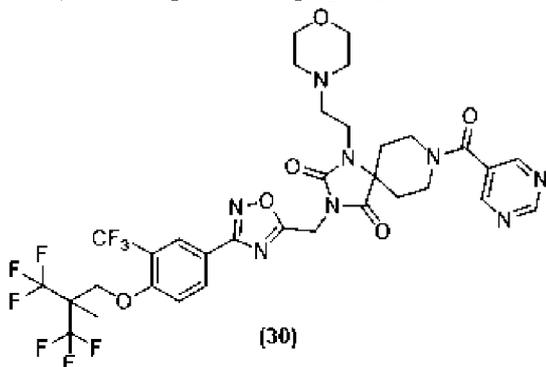
Пример 29: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**29**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**29**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменили на пиримидин-5-карбоновую кислоту. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,36 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (td, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,77-4,64 (m, 1H),

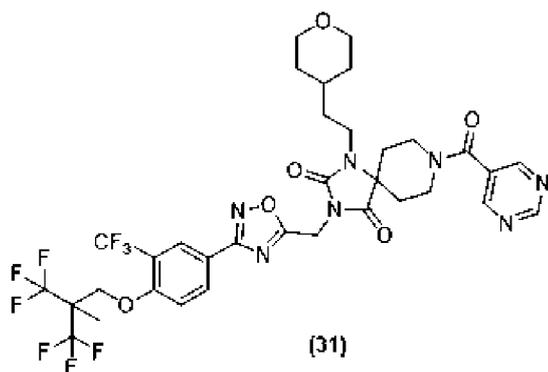
4,02-3,87 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 2,26-2,08 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 5: Rt.=2,59 мин., масса/заряд 827,6 [M+H]⁺.

Пример 30: 1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**30**)



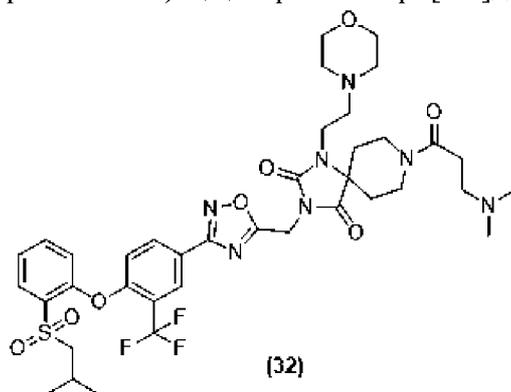
1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**30**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) заменяли на трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F5**), а 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли на пиримидин-5-карбовую кислоту. ¹H ЯМР (CD₃CN, 400 МГц) δ 9,23 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,19-8,35 (m, 2H), 7,19-7,45 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,75-3,96 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 4H), 3,41 (t, 3H, J=7,1 Гц), 2,35-2,65 (m, 7H), 2,20-2,41 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 2H), 1,60 (s, 3H); LCMS Способ 1: Rt.=2,73 мин., масса/заряд 809,4 [M+H]⁺.

Пример 31: 8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил)-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**31**)



8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил)-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион **(31)** получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона **(28)**, за исключением того, что трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) заменяли на трет-бутил 2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил)-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F9**), а 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли на пиримидин-5-карбоновую кислоту. ¹H ЯМР (CD₃CN, 400 МГц) δ 9,18 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,11-8,42 (m, 2H), 7,20-7,51 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,52-4,71 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,71-3,92 (m, 3H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 4H), 1,51-1,63 (m, 8H, J=13,2 Гц), 1,19-1,22 (m, 4H), 0,71-0,89 (m, 2H); LCMS Способ 1: Rt.=2,88 мин., масса/заряд 808,3 [M+H]⁺.

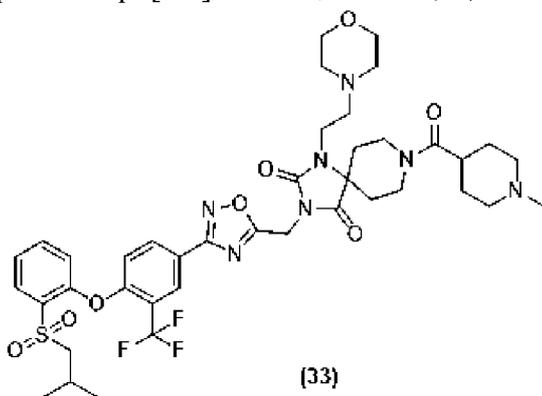
Пример 32: 8-(3-(диметиламино)пропаноил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион **(32)**



8-(3-(диметиламино)пропаноил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона **(32)** получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-

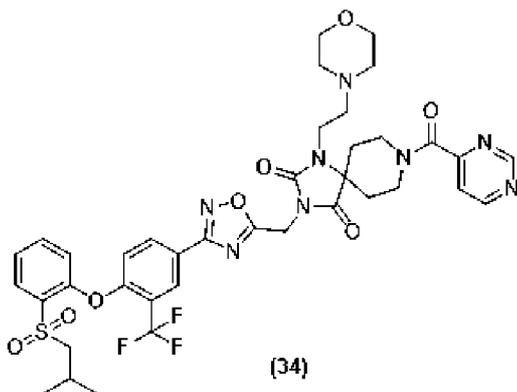
(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**28**) за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли на 3-(диметиламино)пропановую кислоту. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,11 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,81 (ddd, $J=8,2, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,55 (td, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,74-3,61 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,40 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,79-2,48 (m, 9H), 2,35 (s, 6H), 2,28-1,87 (m, 5H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,07 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,81$ мин., масса/заряд 820,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**33**)



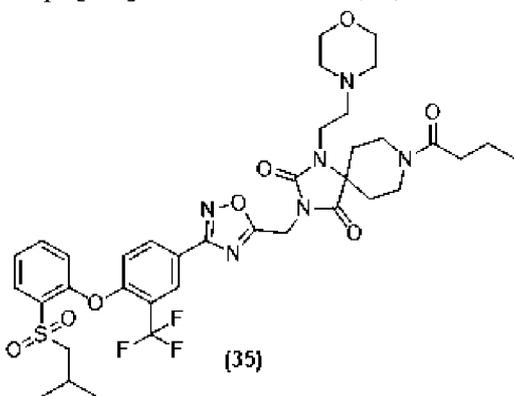
3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**33**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли на 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,3, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,52 (td, $J=7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,37 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,58 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,55-2,47 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,04 (m, 4H), 2,04-1,80 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,05 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,82$ мин., масса/заряд 846,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-4-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**34**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-4-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**34**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли на пиримидин-4-карбоновую кислоту. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,23 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,96 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,2, 7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=5,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=8,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 4H), 3,57 (td, $J=13,2, 3,1$ Гц, 1H), 3,50 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,36 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H), 2,35-2,08 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,04 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,60$ мин., масса/заряд 827,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

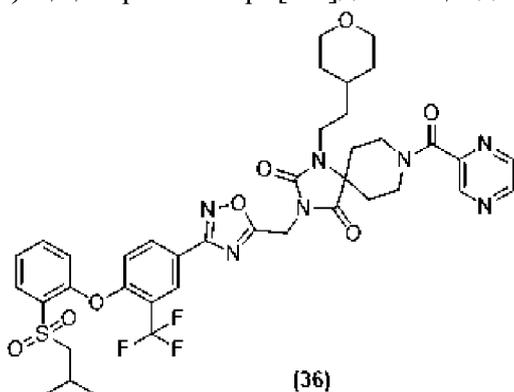
Пример 35: 8-бутирил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**35**)



8-бутирил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**35**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли масляной

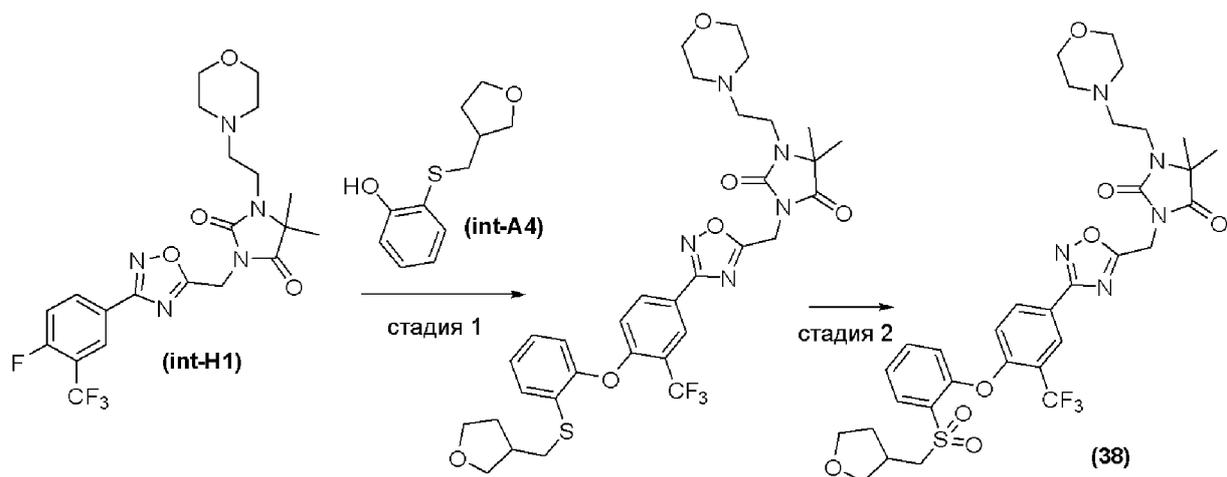
кислотой. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=8,8$, 2,1 Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,3$, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (td, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 4H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,37 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,59 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,55-2,47 (m, 4H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,65 (h, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,05 (d, 6,6 Гц, 6H), 0,99 (t, 7,5 Гц, 3H); LCMS Способ 5: $R_t=2,85$ мин., масса/заряд 791,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиразин-2-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**36**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиразин-2-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**36**) получали по методике, аналогичной описанной в Примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**28**), за исключением того, что трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F2**) заменяли на трет-бутил 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F8**), а 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли пиразин-2-карбоновой кислотой. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,89 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,64 (dd, $J=2,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,2$, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (td, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,01-3,79 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 6H), 2,32-2,08 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 2H), 1,04 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS Способ 1: $R_t=2,87$ мин., масса/заряд 826,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

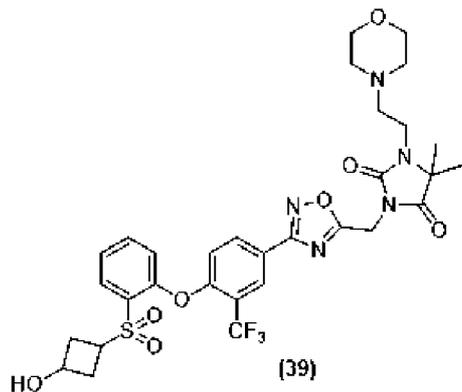
Пример 37: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-



Стадия 1: В раствор 2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенола (**int-A4**) (120 мг, 0,6 ммоль) в DMF (5 мл) вносили карбонат калия (157 мг, 1,1 ммоль), а затем - 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**int-H1**) (305 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион, который без очистки использовали на следующей стадии. ЖХ-МС, Метод 10: Rt.=1,396 мин; масса/заряд 676,15 [M+H]⁺.

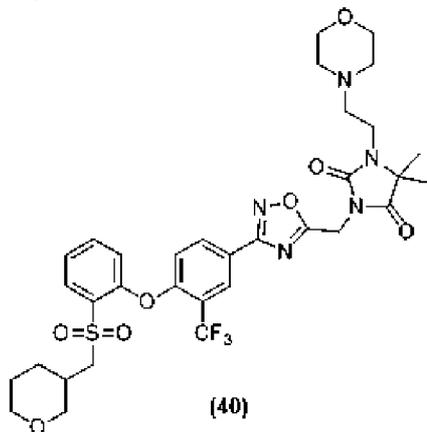
Стадия 2: К раствору 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (400 мг, 0,6 ммоль) в чистой трифторуксусной кислоте (8,0 мл), охлажденный до 0°C на ледяной бане, добавляли перекись водорода (21 мкл, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь концентрировали в вакууме, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой; подвижная фаза: 0,1% HCOOH в воде и ацетонитриле, получая 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**38**). ЖХ-МС, Метод 9: Rt.=0,55 мин; масса/заряд 708,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,27 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (ddd, J=8,3, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,82-3,48 (m, 10H), 3,41 (s, 2H), 2,48-2,35 (m, 3H), 1,98 (dq, J=10,5, 3,8, 2,8 Гц, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,42 (s, 6H).

Пример 39: 3-((3-(4-(2-((3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (39)



3-((3-(4-(2-((3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (39) получали по методике, аналогичной описанной в примере 38 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (38), за исключением того, что 2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A4**) заменяли на 2-((3-гидроксициклобутил)тио)фенол (**int-A7**). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,46-8,41 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 7,69 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=11,8, 8,4$ Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,25 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,91 (p, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,67 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,47 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,52 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,52 (s, 6H); LCMS Способ 5: $R_t = 1,59$ минуты; масса/заряд 694,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

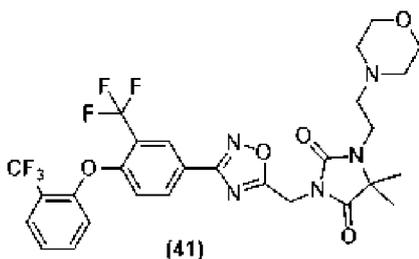
Пример 40: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (40)



5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (40) получали по методике, аналогичной описанной в примере 38 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-

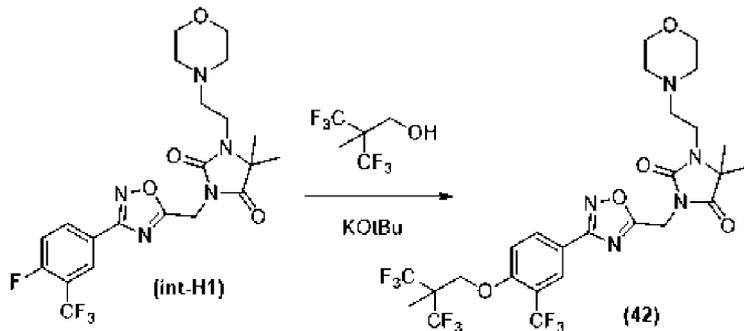
3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**38**), за исключением того, что 2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A4**) заменяли на 2-(((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A5**). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,27 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,84 (ddd, $J=8,2, 7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,58 (td, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,85-3,38 (m, 10H), 3,16 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H), 1,60-1,20 (m, 10H); LCMS Способ 9: $R_t=0,60$ минуты; масса/заряд 722,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 41: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**41**)



5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**41**) получали по методике, аналогичной описанной в стадии 1 примера 38 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран)-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**38**), за исключением того, что 2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тио)фенол (**int-A4**) заменяли на 2-(трифторметил)фенол. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,01 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,43 (dd, $J=8,3, 6,0$ Гц, 2H), 2,58 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,52-2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H); LCMS Способ 5: $R_t=2,91$ минуты; масса/заряд 628,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

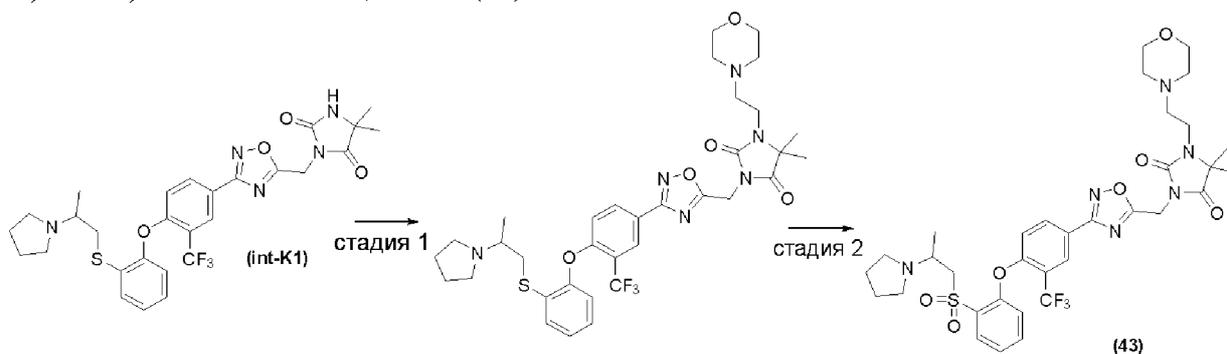
Пример 42: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**42**)



3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропан-1-ол (404 мг, 2,060 ммоль) обрабатывали, используя KOtBu (1M в THF) (0,618 мл, 0,618 ммоль), а затем - 3-(((3-(4-

фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дионом (**int-H1**) (100 мг, 0,206 ммоль) в THF (1 мл). Смесь перемешивали в течение 72 часов, затем добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой, элюируя 0-100% MeCN в воде, чтобы получить 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**42**). ЖХ-МС, Метод 4: Rt.=2,96 мин; масса/заряд 662,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,59 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,53 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,48-2,41 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Пример 43: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**43**)

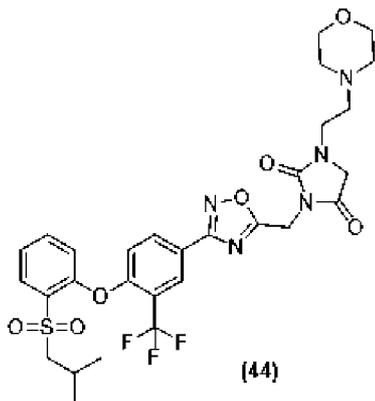


Стадия 1: Раствор 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диола (**int-K1**) (100 мг, 0,170 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали карбонатом цезия (138 мг, 0,424 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолином (51,3 мг, 0,187 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Добавляли воду и затем смесь экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl, затем сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-20%-ным метанолом в DCM, получая раствор 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диола. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,31; масса/заряд 703,6 [M+H]⁺

Стадия 2: Раствор 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диола (24 мг, 0,034 ммоль) в TFA (2 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли пероксид водорода (5,23 мкл, 0,051 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме, чтобы удалить TFA, и к остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 мл). Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очишали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-30%-ным MeOH в DCM. Фракции продукта собирали, объединяли и концентрировали, получая 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)) сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**43**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt. 2,73 мин; масса/заряд 735,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (ddd, J=21,0, 8,3, 1,9 Гц, 2H), 7,56 (ddd, J=8,2, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,99-6,88 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,39 (dd, J=7,6, 6,7 Гц, 2H), 3,26 (dd, J=12,7, 6,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,49-2,42 (m, 5H), 2,41-2,32 (m, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 3H).

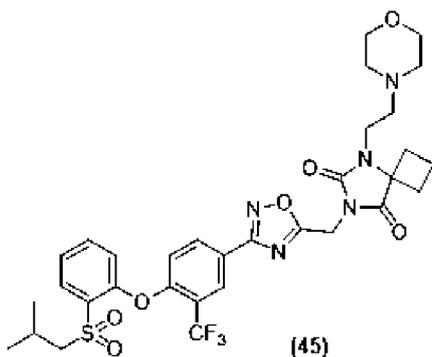
Пример 44: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**44**)



3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**44**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 43 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (**43**), за исключением того, что 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**int-K1**) заменяли на 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**int-K2**). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,3, 1,0 Гц, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 4H), 3,61 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,61 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (dq, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS Способ 3: Rt.=1,13 минуты.; масса/заряд 652,7 [M+H]⁺.

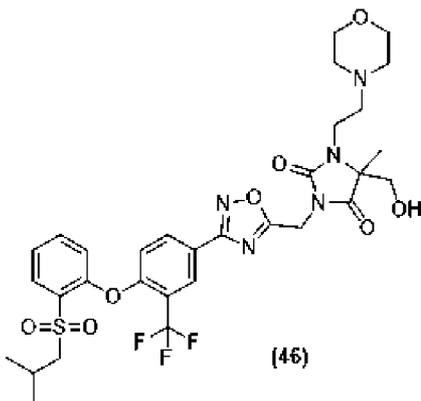
Пример 45: 7-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-

1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-(2-морфолиноэтил)-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион
(45)



7-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-(2-морфолиноэтил)-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион (44) получали по методике, аналогичной описанной в примере 3 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (3), за исключением того, что 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион заменяли на 5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 8,14-8,20(m, 2H), 7,66-7,69(t, d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,42-7,46(t, d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-7,07(m, 2H), 5,01(s, 2H), 3,74-3,76(m, 4H), 3,61-3,64(t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,38-3,40 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,59-2,71(m, 9H), 2,27-2,34(m, 2H), 1,92-1,94(m, 1H), 1,26-1,32(m, 1H), 1,09-1,11 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); LCMS Способ 7: $R_t=4,48$ минуты.; масса/заряд 692,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

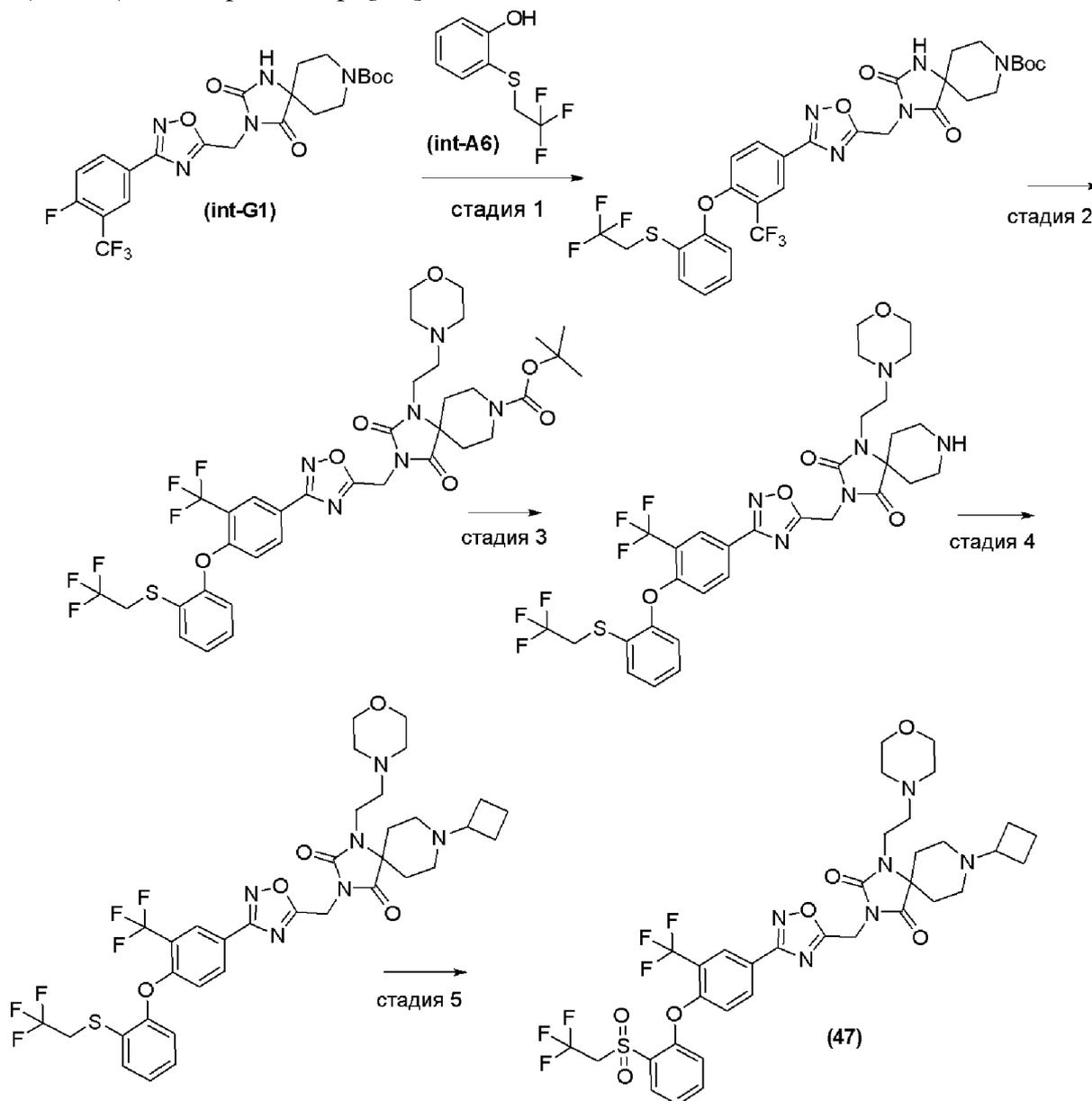
Пример 46: 5-(гидроксиметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (46)



5-(гидроксиметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (46) получали по методике, аналогичной описанной в примере 3 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (3), за исключением того, что 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион заменяли на 5-(гидроксиметил)-5-метилимидазолидин-2,4-дион (int-E2). ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 5,01-4,87 (m, 2H), 4,05 (q, J=7,2 Гц, 3H), 3,27 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,97 (s, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 1,19 (t, J=7,1 Гц, 4H), 0,99 (d, J=6,7 Гц, 5H); LCMS Способ 5: Rt.=2,64 минуты; масса/заряд 696,8 [M+H]⁺.

Пример 47: 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (47)



Стадия 1: В раствор трет-бутил 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (**int-G1**) (1,5 г, 2,92 ммоль) в DMF (15 мл) вносили карбонат калия (1,08 г, 7,30 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре добавляли 2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенол (**int-A6**) (0,73 г, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60⁰С в течение 16 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (3 x 50 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая трет-бутил 2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,11 мин; масса/заряд 700,3 [M-H]. 1H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9,14 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,21-7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,91-6,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,97-4,04 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 2: В раствор трет-бутил 2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,2 г, 71 моль), растворенный в DMF (12 мл), вносили карбонат цезия (1,67 г, 5,13 моль), а затем - 4-(2-бромэтил)морфолин (0,396 г, 2,05 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разбавляли холодной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (5 x 50 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=2,21 мин; масса/заряд 814,6 [M+H].

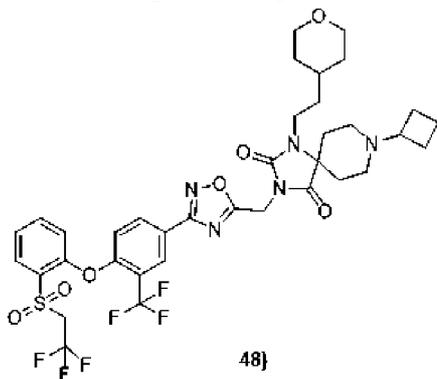
Стадия 3: К раствору трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,1 г, 1,35 моль) в дихлорметане (11 мл) по каплям при 0⁰С добавляли 4М HCl в диоксане (11 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме и растирали с n-пентаном. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (50 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×25 мл), водой и соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали, получая 1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 11: Rt.=1,76 мин; масса/заряд 714,5 [M+H].

Стадия 4: К раствору 1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (0,85 г, 1,19 моль) в 1-2-дихлорэтаноле (8,5 мл), добавляли циклобутанон (0,25 г, 3,57 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,757 г, 3,57 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), объединенные органические слои промывали соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали, получая 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-

(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 8: Rt.= 4,33 мин; масса/заряд 768,3 [M+H].

Стадия 5: К раствору 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (0,72 г, 0,93 ммоль) в дихлорметане (8,5 мл) порциями добавляли хлорпероксибензойную кислоту (0,486 г, 2,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, фракции продукта объединяли и лиофилизировали, получая 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**47**). ЖХ-МС, Метод 7: Rt.= 4,01 мин; масса/заряд 800,7 [M+H], ЖХ-МС (метод 8): Rt.=3,97 мин; масса/заряд 800,3 [M+H], Rt.=3,07 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,27 (s, 2H), 7,94-7,96 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59-7,61 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19-7,20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,01-4,20 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,62-3,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2,84-2,86 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,36 (m, 4H), 1,97-2,09 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

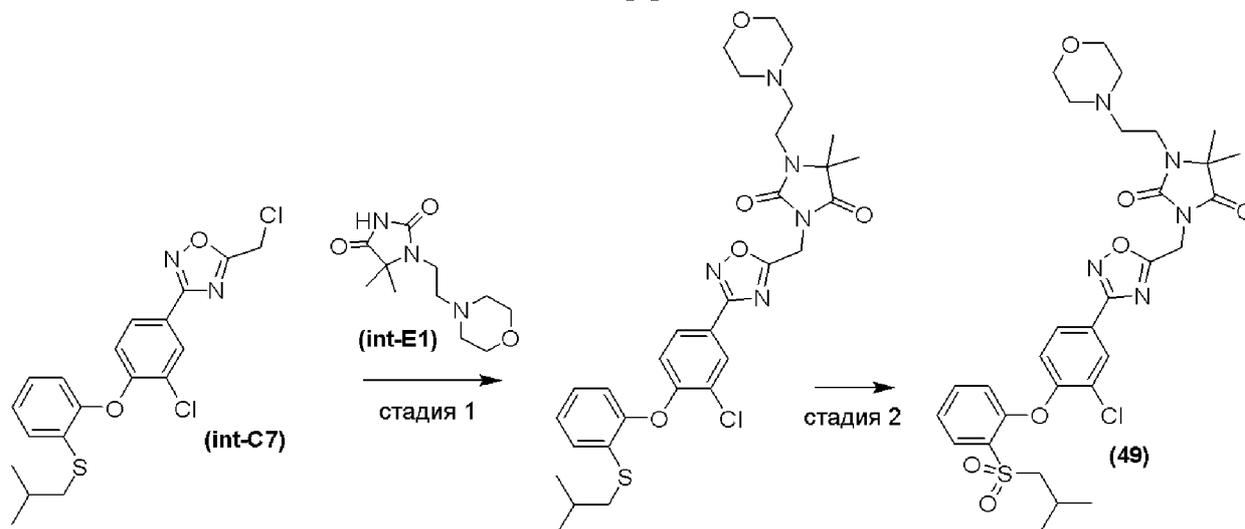
Пример 48: 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**48**)



8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**48**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 47 для синтеза 8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (**47**), за исключением того, что 4-(2-бромэтил)морфолин заменяли на 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 8,31-8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,00-8,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68-7,71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,61 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,12-7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H),

5,08 (s, 2H), 3,92-4,05 (m, 5H), 3,75-3,80 (t, J=10,4Гц, 2H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,84-2,89 (t, J=10,0Гц, 2H), 2,59-2,64 (t, J=10,4Гц, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88-1,91 (d, J=14,0Гц, 2H), 1,68-1,82 (m, 7H), 1,31 (m, 2H); LCMS Способ 8: Rt.=4,01 минуты; масса/заряд 800,7 [M+H]⁺.

Пример 49: 3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**49**)



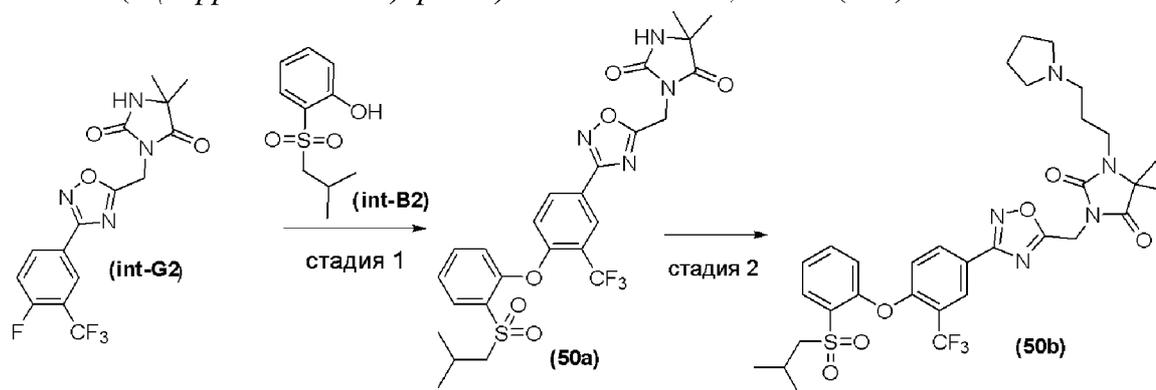
Стадия 1: Карбонат цезия (119 мг, 0,366 ммоль) вносили в раствор 3-(3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)фенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C7**) (50 мг, 0,122 ммоль) и 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона (**int-E1**) (29,5 мг, 0,122 ммоль) в DMF (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3х), а неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-10%-ным MeOH в DCM. Фракции продукта собирали, объединяли и концентрировали, получая 3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион.

ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=3,30 мин; масса/заряд 614,3 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,06 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,41 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,83 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,92 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия 2: Перекись водорода (7,32 мкл, 0,072 ммоль) добавляли к раствору 3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилтио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона (20 мг, 0,033 ммоль) в TFA (1 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток растворяли в EtOAc и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и

концентрировали при пониженном давлении, получая 3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**49**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=2,71 мин; масса/заряд 646,3 [M+H], Rt.=2,71 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8,13 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,24 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,46 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,99 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 50: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**50a**) и 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион (**50b**)

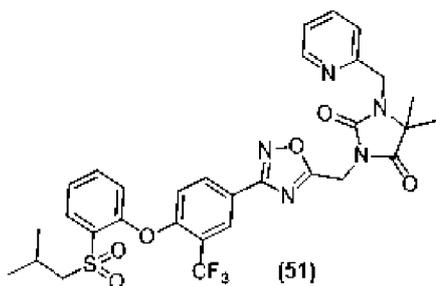


Стадия 1: В раствор 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**) (1,75 г, 8,17 ммоль) и 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**int-G2**) (3,04 г, 8,17 ммоль) в DMF (30 мл) вносили карбонат калия (2,257 г, 16,33 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли воду. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали 0,5 М LiCl (100 мл) и соляным раствором, затем сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, концентрировали и затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**50a**). ЖХ-МС, Метод 4: Rt. 2,67 мин, м/з 566,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (td, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,07 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,98 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия 2: Раствор 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**50a**) (100 мг, 0,177 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали 1-(3-бромпропил)пирролидином (161 мг, 0,706 ммоль) и карбонатом цезия (345 мг, 1,059 ммоль) при комнатной температуре, а затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 8 часов.

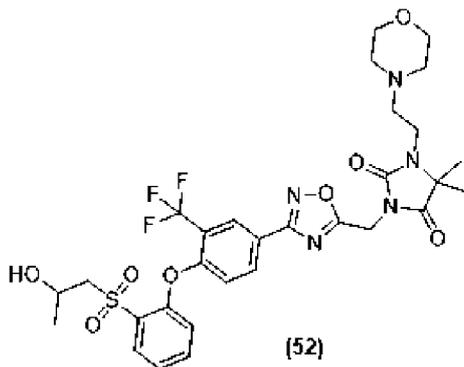
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и продукт выделяли без обработки с помощью ВЭЖХ 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион (**50b**). ЖХ-МС, Метод 4: Rt.=2,04 мин; масса/заряд 677,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,38 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,08-2,95 (m, 4H), 2,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,12-1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 51: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4-дион (**51**)



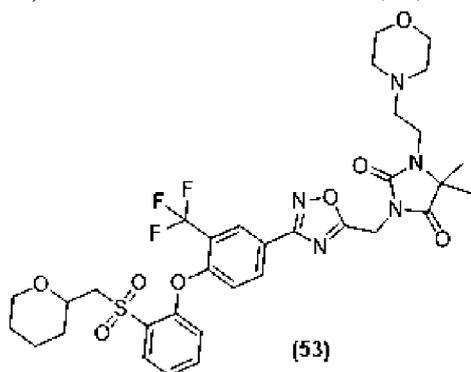
3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4-дион (**51**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона (**50b**), за исключением того, что 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли на 2-(бромметил)пиридин и стадию 2 проводили при комнатной температуре. ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=3,10 мин; масса/заряд 657,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,53 (m, 1H), 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,25 (ddd, J=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,37 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,7 Гц, 6H)..

Пример 52: 3-((3-(4-(2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**52**)



3-((3-(4-(2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**52**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона (**50b**), за исключением того, что 2-(изобутилсульфонил)фенол (**int-B2**) заменяли на 2-((2-гидроксипропил)сульфонил)фенол (**int-B3**), 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин и проводили стадию 2 при комнатной температуре. ЖХ-МС, Метод 2: Rt.=0,81 мин; масса/заряд 682,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,34 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,57 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,43-3,32 (m, 4H), 2,54 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J=4,3 Гц, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,20 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 53: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**53**)



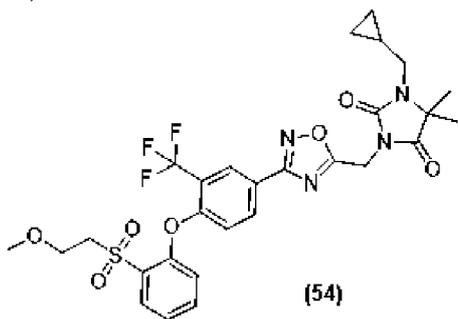
5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**53**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона (**50b**), за исключением того, что 2-(изобутилсульфонил)фенол (**int-B2**) заменяли на 2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)сульфонил)фенол (**int-B4**), 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин и проводили стадию 2 при комнатной температуре. ЖХ-МС, Метод 2: Rt.=0,95 мин; масса/заряд 722,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 5H), 3,38 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,31 (dd, J=14,4, 3,5 Гц, 1H), 3,22 (td, J=11,3, 3,1 Гц, 1H), 2,54 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,45 (t, J=4,7 Гц, 3H), 1,74 (q, J=4,4, 4,0 Гц, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,47-1,22 (m, 11H).

Пример

54:

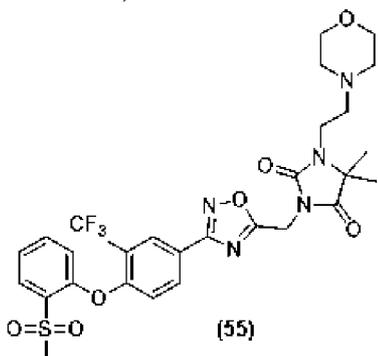
1-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-((2-

метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**54**)



1-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**54**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона (**50b**), за исключением того, что 2-(изобутилсульфонил)фенола (**int-B2**) заменяли на 2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенол (**int-B5**), 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли на (бромметил)циклопропан и стадию 2 проводили при комнатной температуре. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,19 мин; масса/заряд 623,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,73 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,18 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,07-0,93 (m, 1H), 0,58-0,47 (m, 2H), 0,32-0,24 (m, 2H).

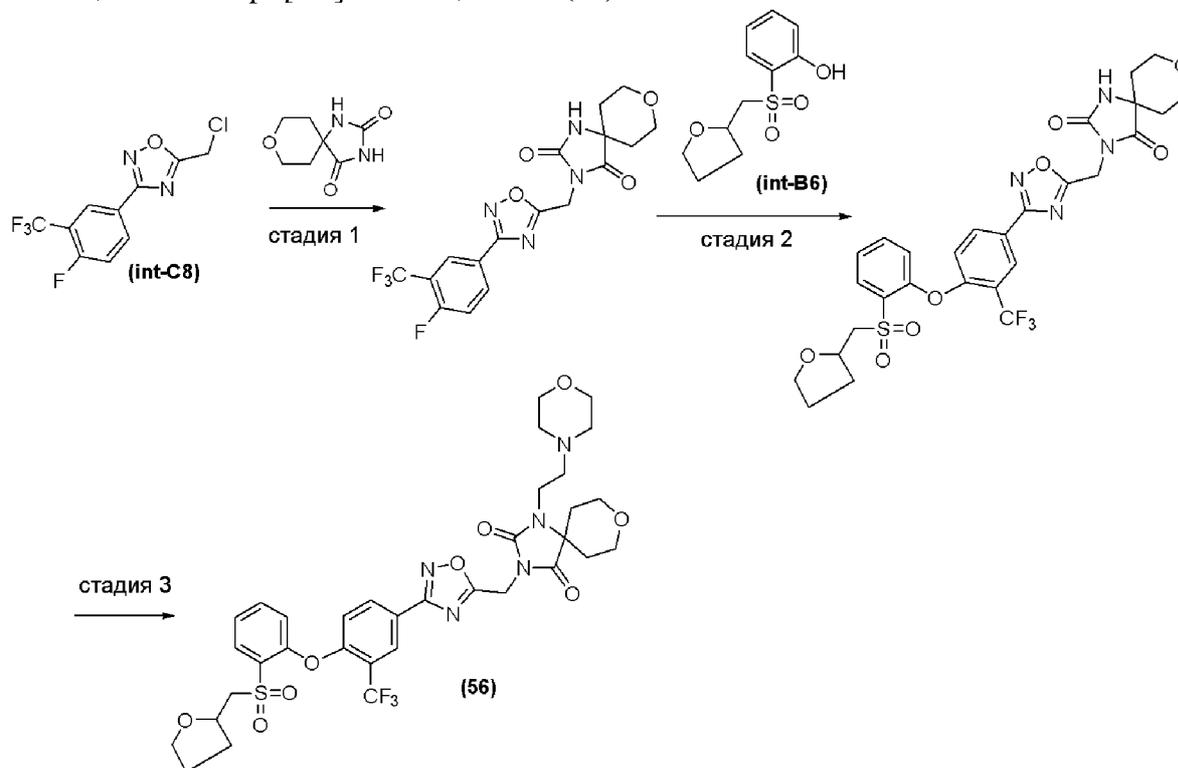
Пример 55: 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**55**)



5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**55**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона (**50b**), за исключением того, что 2-(изобутилсульфонил)фенол (**int-B2**) заменяли на 2-(метилсульфонил)фенол, 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли на 4-(2-бромэтил)морфолин и стадию 2 проводили

при комнатной температуре. ЖХ-МС, Метод 4: Rt.=1,60 мин; масса/заряд 638,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,58 (ddd, J=8,2, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (td, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,20-3,30 (m, 6H), 2,60-2,40 (m, 6H), 1,47 (d, J=6,7 Гц, 9H).

Пример 56: 1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**56**)



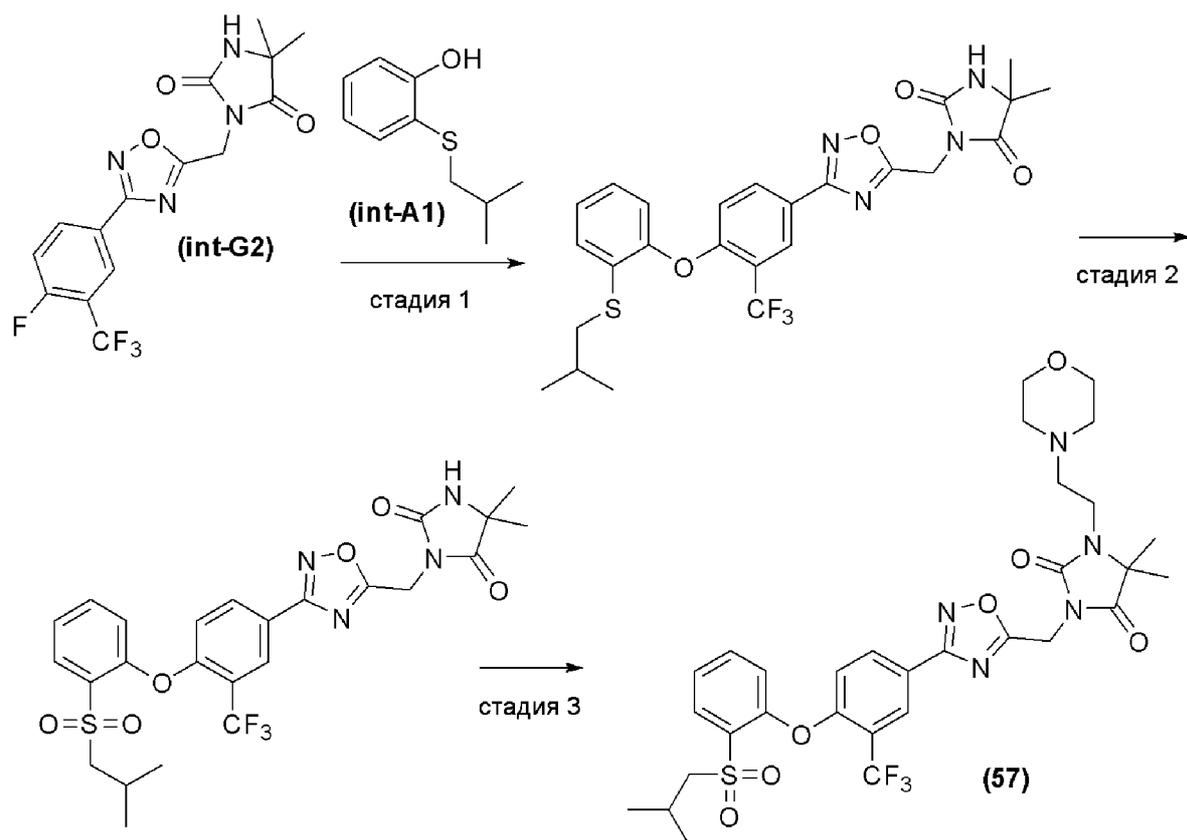
Стадия 1: В раствор 5-(хлорметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (**int-C8**) (181 мг, 0,646 ммоль) и 8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-диона (100 мг, 0,588 ммоль) в DMF (1,5 мл) вносили карбонат калия (203 мг, 1,469 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду (10 мл) и этилацетат (20 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl (15 мл) и соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% этилацетатом в гептане, получая 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J=6,8, 2,2 Гц, 1H), 8,24 (ddd, J=8,7, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,05 (dt, J=12,2, 4,5 Гц, 2H), 3,70 (ddd, J=12,4, 9,7, 2,9 Гц, 2H), 2,21 (ddd, J=13,9, 9,7, 4,3 Гц, 2H), 1,74 (dddd, J=13,7, 4,8, 3,0, 1,3 Гц, 2H).

Стадия 2: Раствор 2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенола (**int-B6**) (105 мг, 0,434 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали карбонатом цезия (189 мг, 0,579 ммоль)

и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (120 мг, 0,290 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 72 часов. Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl и соляным раствором, затем сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха, получая 3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион. Неочищенный материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Раствор 3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (59 мг, 0,093 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали HBr солью 4-(2-бромэтил)морфолина (38,2 мг, 0,139 ммоль), а затем карбонатом цезия (91 мг, 0,278 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl и соляным раствором, а затем объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-20%-ным MeOH (с добавлением 2 М NH₃) в EtOAc, получая продукт, который далее очищали с помощью ВЭЖХ, получая 1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**56**). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=8,3, 6,4, 4,2 Гц, 2H), 7,66 (ddd, J=8,3, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,99 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 2H), 3,84-3,62 (m, 6H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 6H), 2,12 (td, J=12,9, 5,4 Гц, 2H), 1,99-1,61 (m, 8H); LCMS Способ 4: Rt.=1,76 минуты; масса/заряд 750,7 [M+H]⁺.

Пример 57: 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**57**)



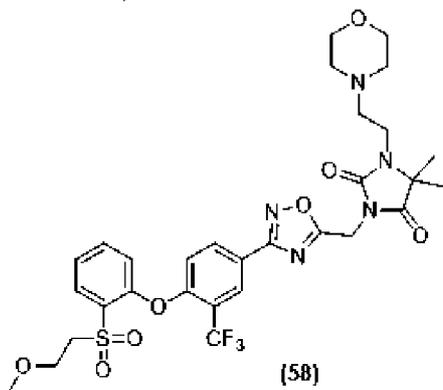
Стадия 1: К раствору 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**(int-G2)**) (7,26 г, 39,8 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли 2-(изобутилтио)фенол (**(int-A1)**) (4,94 г, 13,27 ммоль) и карбонат калия (5,50 г, 39,8 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали, используя EtOAc, органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-60% EtOAc/гептаны), получая: 3-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, метод 5: масса/заряд [M+]=535,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=5,8, 3,5 Гц, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,13-6,95 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,82 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,84 (dh, J=13,3, 6,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 2: mCPBA (8,43 г, 37,6 ммоль) добавляли к смеси 3-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (6,7 г, 12,53 ммоль) в дихлорметане (200 мл). После перемешивания в течение 1 часа добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гептаны), получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-

диметилимидазолидин-2,4-дион (**50a**). ЖХ-МС, метод 5: масса/заряд $[M+H]^+$ 567,2; 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,82 (ddd, $J=8,3, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,57 (td, $J=7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,36 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,07 (hept, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,98 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Стадия 3: 4-(2-бромэтил)морфолин (7,09 г, 25,8 ммоль) добавляли к смеси 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**50a**) (7,3 г, 12,88 ммоль) и карбоната цезия (14,69 г, 45,1 ммоль) в DMF (100 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гептан, затем 1%-ный триэтиламин в EtOAc), получая 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**57**). ЖХ-МС, Метод 5: $R_t=2,81$ мин; масса/заряд $[M+H]^+$ 680,5. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,64 (ddd, $J=8,2, 7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,41 (td, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,71 (br s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,26 (hept, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,07 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

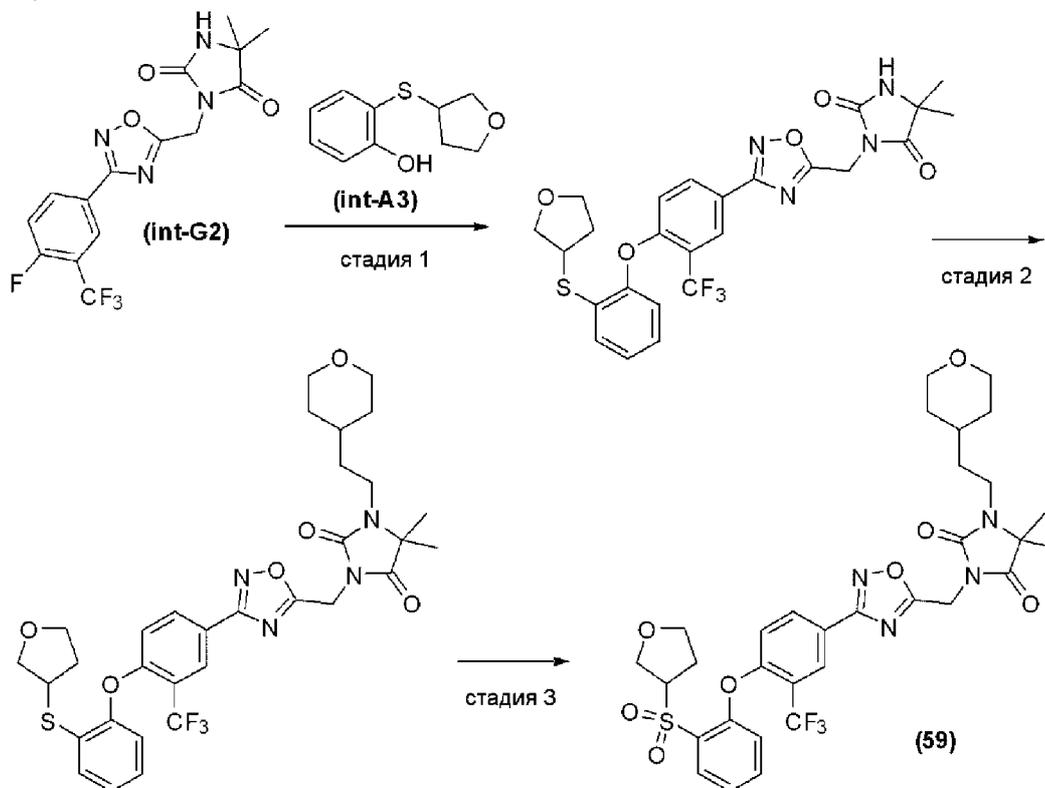
Пример 58: 3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**58**)



3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**58**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 57 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**57**), за исключением того, что 2-(изобутилтио)фенол (**int-A1**) заменяли на 2-((2-метоксиэтил)тио)фенол (**int-A2**). 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,26 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,81 (m, $J=8,2-1,7$ Гц, 1H), 7,55 (td, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,53 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,41 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 6H), 1,41 (s, 6H).; LCMS Способ 4: $R_t=1,64$ минуты;

масса/заряд 682,5 [M+H]⁺.

Пример 59: 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**59**)



Стадия 1: В раствор 2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенола (**int-A3**) (1,05 г, 5,35 ммоль) и 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (**int-G2**) (1,992 г, 5,35 ммоль) в DMF (20 мл) вносили карбонат калия (1,109 г, 8,02 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в MeOH, получая 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,15 мин; [M+H]⁺ 549,3.

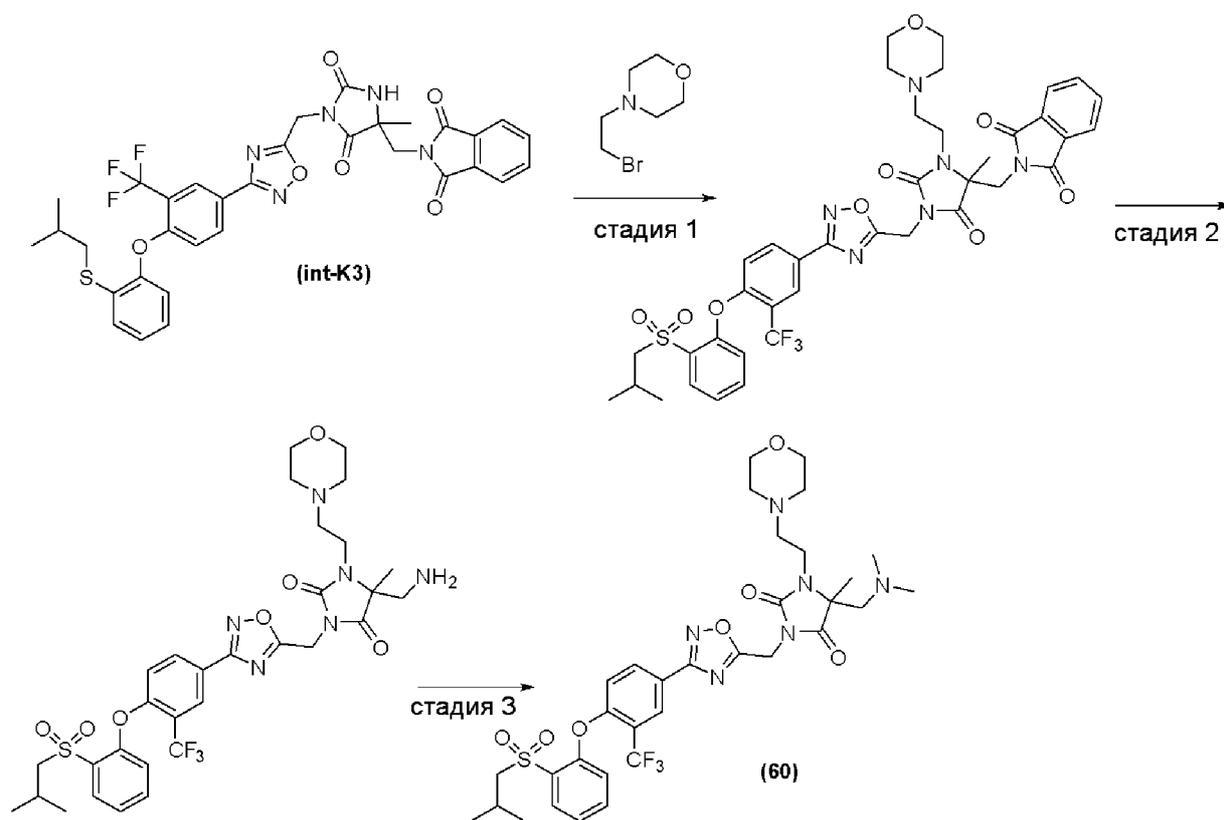
Стадия 2: В раствор 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (100 мг, 0,182 ммоль) в DMF (3 мл) вносили карбонат цезия (119 мг, 0,365 ммоль) и 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран (38,7 мг, 0,201 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха.

Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гептанах, получая 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион.

Стадия 3: Раствор 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (121 мг, 0,183 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали с помощью mCPBA (181 мг, 0,733 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гептанах, получая 5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**59**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,16 (ddd, $J=13,4, 8,3, 1,9$ Гц, 2H), 7,68 (ddd, $J=8,3, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,43 (td, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,39 (ddt, $J=9,8, 8,0, 5,1$ Гц, 1H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,87 (ddd, $J=8,5, 7,2, 5,9$ Гц, 1H), 3,43-3,33 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,73-1,59 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 1,43-1,22 (m, 4H);

ЖХ-МС, Метод 5: $R_t=2,59$ мин; масса/заряд 693,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 60: 5-((диметиламино)метил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**60**)



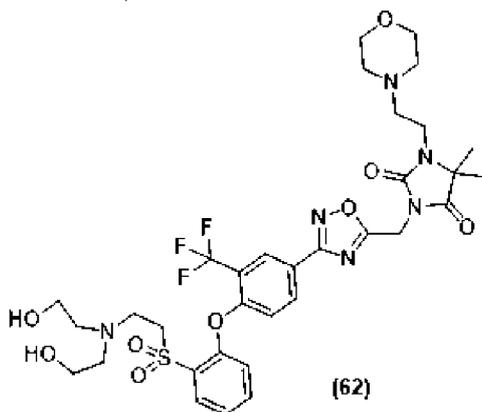
Стадия 1: Карбонат цезия (72,9 мг, 0,224 ммоль) вносили в раствор 2-((1-((3-(4-(2-(изобутилтио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (**int-K3**) (76 мг, 0,112 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолина (46,1 мг, 0,168 ммоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 М раствором LiCl, затем сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 50-100% EtOAc в гептане, получая 2-((1-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-4-метил-3-(2-морфолиноэтил)-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион. ЖХ-МС, Метод 1: Rt.=3,36 мин; масса/заряд 793,6 [M+H]⁺.

Стадия 2: Раствор 2-((1-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-4-метил-3-(2-морфолиноэтил)-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (210 мг, 0,255 ммоль) в этаноле (3 мл) обрабатывали гидразингидратом (0,037 мл, 0,764 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры в течение ночи. Смесь выпаривали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой, элюируя 0-100% ацетонитрилом в воде, получая 5-(аминометил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси))-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион.

экстрагировали, используя DCM (3×20 мл). Затем органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния, получая 3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,22 мин; масса/заряд 751,5 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)тио)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (60 мг, 0,080 ммоль) в TFA (1 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали, используя H₂O₂ (30%-ный водный раствор) (12 мкл, 0,117 ммоль), а затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. TFA удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали досуха. Органические вещества очищали с помощью масс-направленной препаративной SFC. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме, получая 3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**61**). ЖХ-МС, Метод 5: Rt.=2,46 мин; масса/заряд 783,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43-8,37 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 5,01 (d, J=1,1 Гц, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,42-3,23 (m, 8H), 3,10 (s, 1H), 2,73-2,59 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

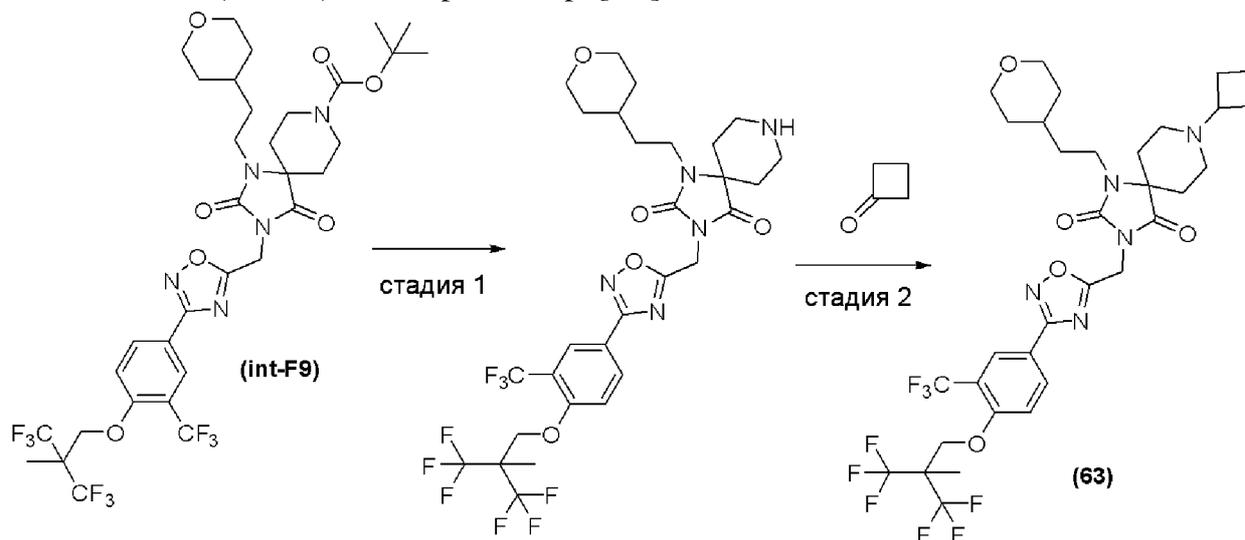
Пример 62: 3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**62**)



3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион (**62**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 61 для синтеза 3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона (**61**), за исключением того, что бис(2-метоксиэтил)амин заменяли на 2,2'-азандиилбис(этан-1-ол). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (dd, J=6,2, 2,1 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 8,12

(dd, $J=8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 2H), 5,01 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,62 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,50 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,70-2,61 (m, 5H), 2,60-2,53 (m, 6H), 2,10 (s, 4H), 1,53 (s, 6H).; LCMS Способ 5: Rt.=1,96 минуты; масса/заряд 755,7 [M+H]⁺.

Пример 63: 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (**63**)

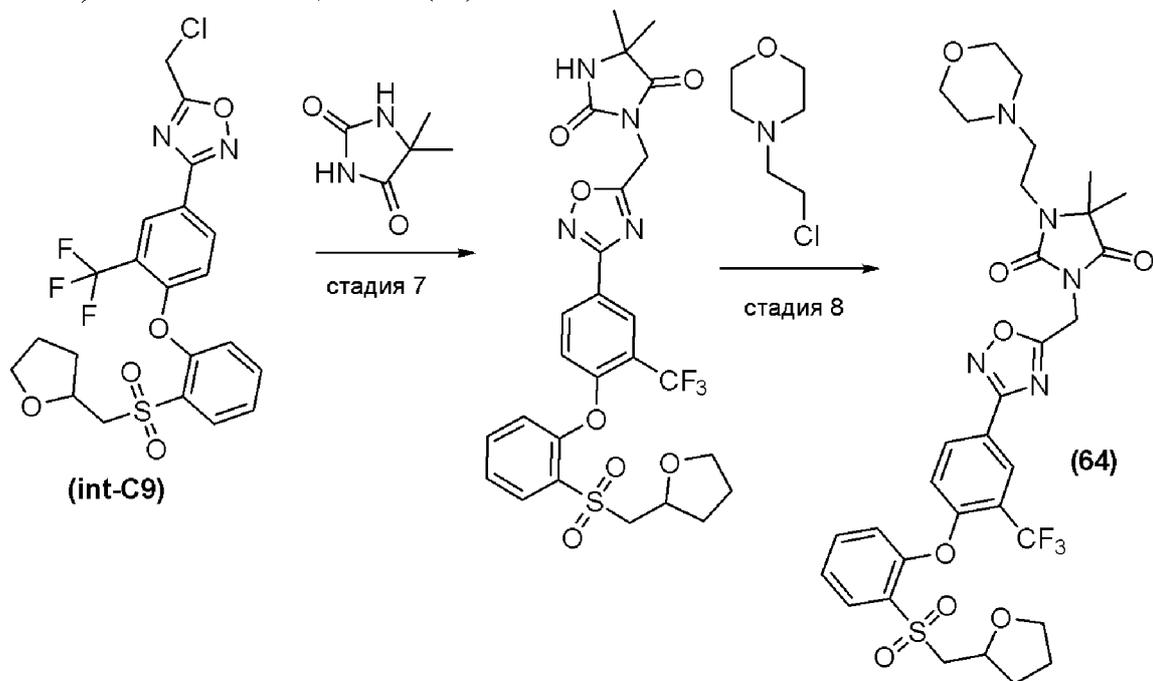


Стадия 1: К трет-бутил-2,4-диоксо-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилату (**int-F9**) (1,7 г, 2,120 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3,18 мл, 12,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали, получая сырой 1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион в виде хлористоводородной соли, которую без очистки использовали на следующей стадии. ESI-MS; масса/заряд [M+H]⁺: 702,9

Стадия 2: К смеси 1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (1,57 г, 1,595 ммоль) и циклобутанона (0,477 мл, 6,38 ммоль) в дихлорэтане (30 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли, используя DCM, и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 (10-100% 0.1% NH₄OH в ACN/воде), получая 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

(63). ЖХ-МС, Метод 2: Rt.=1,08 мин; масса/заряд $[M+H]^+$ 756,4; 1H ЯМР (CD_3CN , 400 МГц) δ 8,15-8,26 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=8,3 Гц), 4,87 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,69-3,91 (m, 2H), 3,21-3,43 (m, 4H), 2,71-3,02 (m, 3H), 2,3-2,6 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,69-1,91 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 4H), 1,51-1,55 (m, 5H), 1,11-1,28 (m, 3H).

Пример 64: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (64)

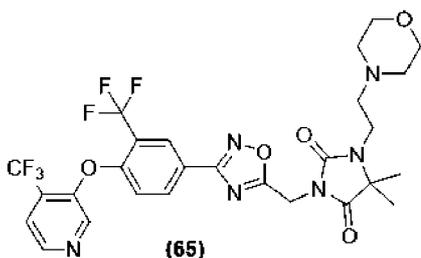


Стадия 1: Карбонат калия (0,646 г, 4,68 ммоль) вносили в раствор 5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (0,599 г, 4,68 ммоль) в DMF (7,79 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 5-(хлорметил)-3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (int-C9) (1,96 г, 3,90 ммоль) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь добавляли к воде (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл), затем органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, а затем очищали с использованием ISCO с элюентами гептан : EtOAc (0-100%). Затем фракции объединяли и концентрировали в вакууме, получая 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион. ЖХ-МС, Метод 3: Rt.=1,10 мин; масса/заряд 595,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Карбонат цезия (603 мг, 1,850 ммоль) вносили в раствор 5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона (500 мг, 0,841 ммоль) в DMF (3,364

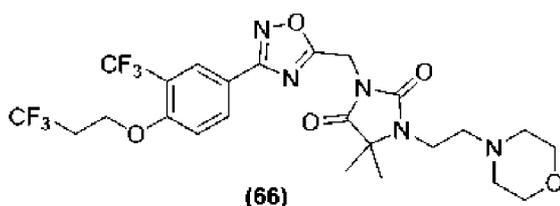
мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (347 мг, 1,261 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Вносили дополнительное количество 220 мг карбоната цезия и реакционную смесь снова перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали с использованием колонки ISCO и элюировали EtOAc : MeOH (10% NH₄) (0-20%). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме, получая 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)) фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**64**). ЖХ-МС, Метод 2: Rt.=0,90 мин; масса/заряд 708,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,62 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,40 (d, J=4,0 Гц, 5H), 2,55 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J=4,7 Гц, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,19 (s, 1H).

Пример 65: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**65**)



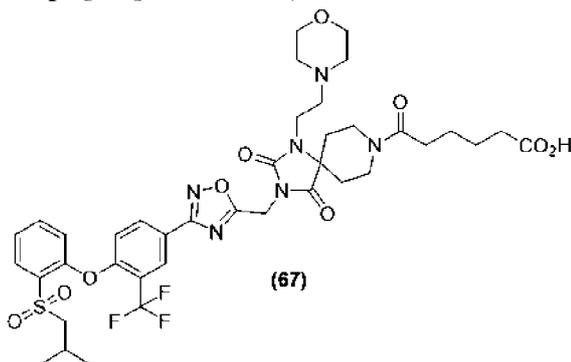
5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**65**) получали по методике, аналогичной описанной в примере 50 для синтеза 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диола (**50b**), за исключением того, что 2-(изобутилсульфонил)фенол (**int-B2**) заменяли на 4-(трифторметил)пиридин-3-ол, 1-(3-бромпропил)пирролидин заменяли 4-(2-бромэтил)морфолином, а стадию 2 проводили при комнатной температуре. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,55 (dd, J=4,40, 1,10 Гц, 1 H) 8,40 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 8,28 (dd, J=8,68, 1,83 Гц, 1 H) 7,63-7,74 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,68 Гц, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 3,64-3,69 (m, 4 H) 3,52 (t, J=7,15 Гц, 2 H) 2,62 (t, J=7,15 Гц, 2 H) 2,51-2,56 (m, 4 H) 1,50 (s, 6 H). LCMS Способ 2: Rt.=0,89 минуты; масса/заряд 629,4 [M+H]⁺.

Пример 66: 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**66**)



5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион **(66)** получали по методике, аналогичной описанной в примере 42 для синтеза 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона **(42)**, за исключением того, что 3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропан-1-ол заменяли на 3,3,3-трифторпропан-1-ол. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,14 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,22 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,67-2,49 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). масса/заряд 580,5 [M+H]⁺.

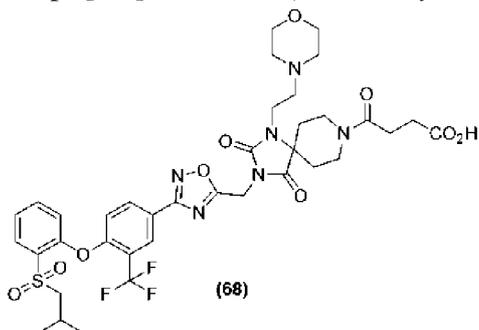
Пример 67: 6-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановая кислота **(67)**



6-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановую кислоту **(67)** получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона **(28)**, за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли адипиновой кислотой. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,36 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,43 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,36 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,78-2,49 (m, 7H), 2,46-2,23 (m, 3H), 2,23-1,83 (m, 5H), 1,68 (m, 4H), 1,40-1,34 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 6H). масса/заряд 849,5 [M+H]⁺.

Пример 68: 4-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-

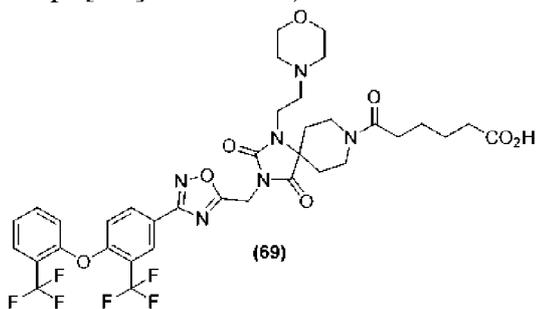
триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксобутановая кислота (68)



4-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксобутановую кислоту (68)

получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (28), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли янтарной кислотой. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J=8,2, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (td, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,47 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,37 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,70-2,47 (m, 9H), 2,30-2,09 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 6H). масса/заряд 821,4 [M+H]⁺.

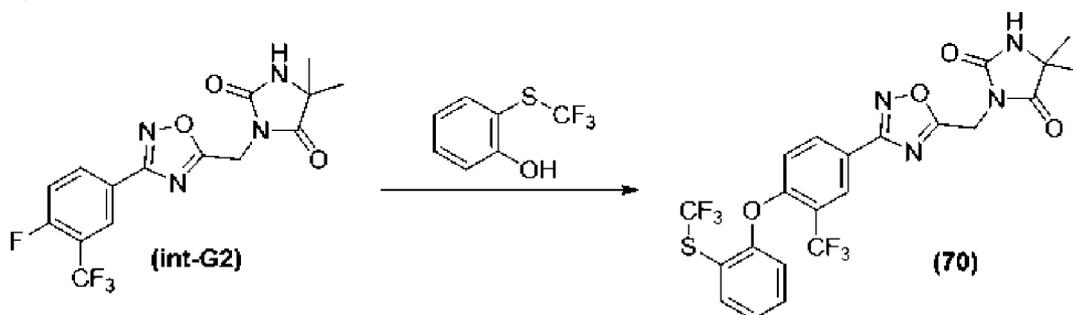
Пример 69: 6-(1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановая кислота (69).



6-(1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановую кислоту (69) получали по методике, аналогичной описанной в примере 28 для синтеза 8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (28), за исключением того, что трет-бутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (int-F2) заменяли на трет-бутил-3-((3 трет-бутил 1-(2-морфолиноэтил)-2,4-

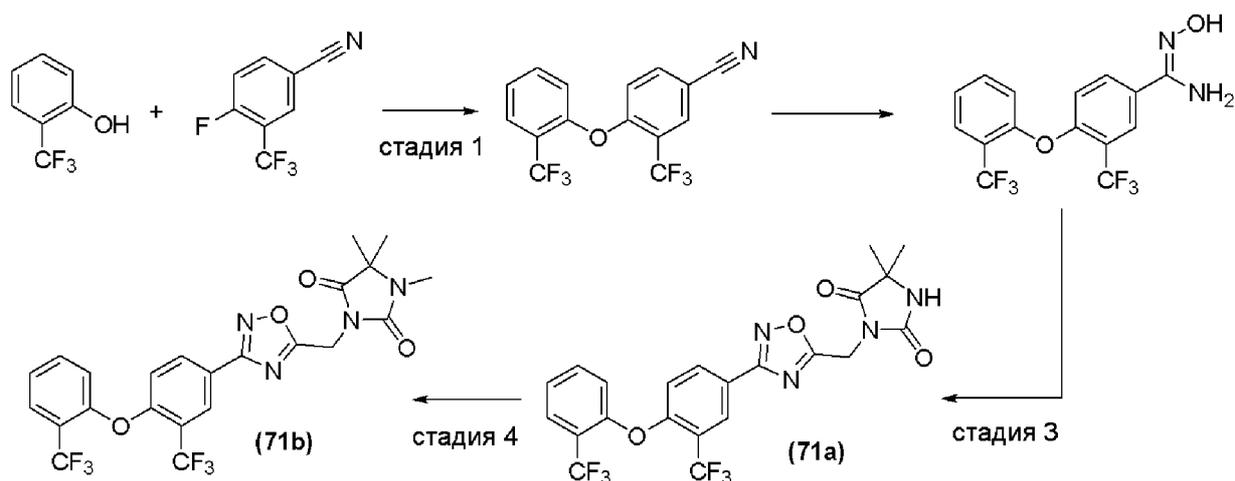
диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (**int-F3**), а 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли адипиновой кислотой. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,90 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,47 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,63-3,47 (m, 5H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,41 -2,36 (m, 6H), 2,22 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,04 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,89 (dt, J=12,8, 6,6 Гц, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,56-1,48 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 4H). масса/заряд 795,5 [M+H]⁺.

Пример 70: 5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-((трифторметил)тио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**70**).



В раствор 3-((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (**int-G2**) (0,107 ммоль) и 2-((трифторметил)тио)фенола (0,215 ммоль) в DMF (3 мл) вносили карбонат калия (0,215 ммоль) и полученную смесь нагревали при 95°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водным раствором HCl (1,0 М) и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% 0-100% EtOAc/гексаны), получая 5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-((трифторметил)тио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**70**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,78 (s, NH 1H), 4,92 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). масса/заряд 590,2 [M+H]⁺.

Пример 71: 5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**71a**) и 1,5,5-триметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (**71b**).



Стадия 1: К раствору 2-(трифторметил)фенола (71,5 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметил)бензонитрила (47,6 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли карбонат калия (119 ммоль) и полученную смесь нагревали при 95°C в течение 15 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, затем выливали на лед при перемешивании и фильтровали на холоду, получая 3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)бензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8$ Гц, 1H). масса/заряд 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: К раствору 3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)бензонитрила (31,8 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (34,9 ммоль, 50% масс./масс.) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве этанола, выливали в ледяную воду при перемешивании и фильтровали на холоду, получая (Z)-N'-гидрокси-3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)бензимидамид. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,83 (s, OH, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,16 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,03 (s, NH, 2H). масса/заряд 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: К раствору (Z)-N'-гидрокси-3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)бензимидамида (0,4 ммоль), 2-(4,4-диметил-2,5-диоксиимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты (0,4 ммоль), HATU (0,48 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (DIEA) (0,084 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, нагревали при 90°C в течение 15 ч и очищали с помощью ВЭЖХ (0,035% (об./об.) TFA в ацетонитриле/0,05% (об./об.) TFA в воде), получая 5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион (71a). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,17 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,10 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). масса/заряд 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор 5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона

(71a) (0,039 ммоль) и йодметана (0,058 ммоль) в DMF (1 мл) вносили карбонат цезия (0,078 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем очищали с помощью ВЭЖХ (0,035% (об./об.) TFA в ацетонитриле/0,05% (об./об.) TFA в воде), получая

1,5,5-триметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион **(71b)**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). масса/заряд 529 [M+H]⁺.

Охарактеризация 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, Форма А

Получение 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион **(57)**

Раствор 100 мг/мл 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион **(57)** готовили в растворе этанола при 50°C. Затем прозрачный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры. После завершения образования осадка полученные твердые вещества собирали на фильтре и сушили, получая форму А. Охарактеризацию формы А проводили с использованием методов порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА).

Порошковая рентгеновская дифракция

Данные порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) собирали на дифрактометре D8 Advance с применением излучения CuKα1 (1,54056 Å) с германиевым монохроматором при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне значений 2θ от 3 до 45°. Сканирование на твердотельном детекторе LynxEye выполняли с применением 0,02° на шаг со скоростью сканирования, составляющей 19,2 с/шаг. Измерения проводили на образце на кремниевой пластине с нулевым фоном. На фиг. 1 проиллюстрирована дифрактограмма XRPD формы А.

Таблица 1. Данные порошковой рентгеновской дифракции для формы А

Угол/°2-тета
7,2
7,8
8,2
10,7
11,6
12,5
13,8

Угол/°2-гета
14,5
15,0
15,8
17,7
18,9
20,7
21,3
21,8
22,1
23,1

Дифференциальная сканирующая калориметрия

Свойства плавления формы А были получены из термограмм дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), записанных с помощью TA Discovery Q5000 (ThermoAnalytical). Образцы запаивали в стандартные алюминиевые кюветы объемом 40 мкл, делали точечные отверстия и нагревали в DSC при от 30°C до 300°C со скоростью нагревания, составляющей 10 К/мин. Для продувания оборудования при измерении ДСК применяли сухой газообразный N₂ с расходом 50 мл/мин. На фиг. 2 проиллюстрирован профиль ДСК формы А.

Кривая ДСК формы А (фиг. 2) показывает единственный эндотермический пик с начальной температурой примерно 118,6°C и температурой пика примерно 121,5°C, что связано с плавлением образца.

Термогравиметрический анализ

Форму А анализировали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). Потери при сушке определяли методом ТГА с использованием TA Discovery Q2000 (ThermoAnalytical), получая кривую зависимости веса от температуры. Образцы взвешивали в алюминиевых кюветах объемом 100 мкл и запаивали. Крышку протыкали и кюветы нагревали в приборе ТГА при температуре от 30°C до 300°C со скоростью нагрева 10 К/мин. Для продувки применяли сухой газообразный N₂. На фиг. 3 показан профиль TGA формы А.

Кривая ТГА (рис. 3) не показывает значительной потери массы до плавления образца. Например, наблюдалась потеря массы всего примерно 0,04%(мас.) до температуры примерно 150°C.

Биологическая активность

Было показано, что соединения-агонисты LXR, предложенные в настоящем документе, индуцируют экспрессию стеароил-КоА-десатуразы-1 (SCD1), тем самым увеличивая индекс снижения насыщения липидов мейбума и снижая температуру плавления мейбума, что может привести к уменьшению испарения слезной пленки и

облегчению симптомов дисфункции мейбомиевых желез и болезнь сухих глаз вследствие испарения. Для исследования действия соединений, предложенных в настоящем документе, оценивали экспрессию SCD1 после обработки соединениями-агонистами LXR, предложенными в настоящем документе. Также исследовали изменения общего индекса снижения насыщения в себоцитах SZ95 при введении соединений-агонистов LXR, предложенных в настоящем документе. Наконец, были исследованы изменения температуры плавления мейбума *in vivo* для некоторых иллюстративных соединений-агонистов LXR, предложенных в настоящем документе.

Измерение экспрессии SCD1 в клетках SZ95-SCD1-HiBit

Уровни экспрессии SCD1 в клетках SZ95 количественно определяли с использованием системы HiBiT (Promega), в которой небольшая пептидная последовательность (SmBiT) с более крупным белком (LgBiT) восстанавливает активность люциферазы и может генерировать люминесцентный сигнал, используемый для количественного определения. Клетки SZ95-SCD1-HiBit были созданы путем редактирования гена SCD1 клеток SZ95, что привело к добавлению линкерной последовательности из 8 аминокислот (gssggsg, SEQ ID NO:1), за которой следовала последовательность SmBiT из 11 аминокислот (vsgwrlfkki, SEQ ID NO:2) на карбокси-конце белка SCD1. Используемая нацеливающая последовательность РНК-проводника представляла собой actacaagatggctgagtt (SEQ ID NO: 3), а олигонуклеотид вставки в SCD1, кодирующий последовательность SmBiT, представлял собой:

1:5'gaagaaagtctccaaggcccatcttgccaggattaaaagaaccggagatgaaactacaagatggcggtagtagt ggtgtagtagtggtgtgagcggctggcggctgtcaagaagattagctgagttggggtccctcaggttcttttcaaaaaccagccagc agaggttttaattgtctgtttattaacta-3' (SEQ ID NO:4).

Последовательность ДНК, кодирующая SCD1 с линкером и меткой SmBiT на карбокси-конце белка, выглядит следующим образом:

Atgccggcccacttgctgcaggacgatatctagctcctataccaccaccaccaccattacagcgcctccctccagggtcctg cagaatggaggagataagttggagacgatcccctctacttggaagacgacattgccctgatataaaagatgatataatgacccccacta caaggataaggaaggcccaagcccaagggtgaatatgtctggagaacatcatccttatgtctctgctacactgggagccctgtatgggat cactttgattcctacctgcaagttctacacctggctttgggggtattctactatfttgcagtgcctgggcataacagcaggagctcatcgtct gtggagccaccgctcttacaagctcggctgccctacggctctttctgatcattgccaacacaatggcattccagaatgatgtctatgaatgg gctcgtgaccaccgtgccaccacaagtttcagaaacacatgctgatcctcataattcccagcgtggcttttctctcactggtgggtggct gcttgtgcgaaacaccagctgtcaagagaaggggagtagcgttagactgtctgacctagaagctgagaactggtgatgtccagagg aggtactacaacctggcttggatgatgtgcttcatcctgccacgctgtgccctggtatttctgggggtgaaactttcaaacagtggttc gttgccactttctgcgatatgctgtggtgcttaatgccacctggctggtgaacagtgctgccacctctcggatcgtccttatgacaagaa cattagccccgggagaatatcctggttcactggagctgtgggtgagggctccacaactaccaccactcctttccctatgactactctgcc agtgagtaccgctggcacatcaactcaccacattctcattgattgcatggccgcctcggcttggcctatgaccggaagaaagtctccaag gccgccatctggccaggattaaaagaaccggagatggaaactacaagatggc ggtagtagtggtgtagtagtggtgtgagcggctggcggctgtcaagaagattagctga (SEQ ID NO:5).

Клетки SZ95-SCD1-HiBit высевали в 384-луночные белые планшеты для клеточных культур с плотностью 3000 клеток/30мкл. В краевые лунки добавляли воду,

чтобы избежать испарения. Клетки инкубировали во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение ночи. Исследуемые соединения разбавляли в соотношении 1:3 в DMSO с использованием Agilent BRAVO Automated Liquid Handling Platform и после дальнейших серийных разведений добавляли к клеткам в конечных концентрациях, начиная с 18 мкМ. 2-(3-(3-((2-хлор-3-(трифторметил)бензил)(2,2-дифенилэтил)амино)пропокси)фенил)уксусную кислоту использовали в качестве эталонного соединения в каждой пластине. Клетки в планшете для анализа инкубировали во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 48 часов.

Планшеты для анализа извлекали из инкубатора и давали им уравновеситься до комнатной температуры. В планшеты для анализа вносили Nano-Glo® HiBiT Detection Reagent (Promega; смесь Nano-Glo HiBiT Detection Buffer, Nano-Glo HiBiT Detection Substrate и белка LgBiT, в соответствии с инструкциями производителя) в объеме, равном объему клеточной культуральной среды в каждой лунке. Планшеты помещали на орбитальный шейкер со скоростью 300-600 об/мин на 10 мин при комнатной температуре и считывали на планшетном считывающем устройстве EnVision с использованием детектирования люминесценции со временем считывания 1 секунда.

В анализе измеряют увеличение продуцирования *in vitro* белка SCD1. Результаты приведены в Таблице 2 ниже. A_{max} относится к проценту EC₅₀ исследуемого соединения по сравнению с эталонным соединением - 2-(3-(3-((2-хлор-3-(трифторметил)бензил)(2,2-дифенилэтил)амино)пропокси)фенил)уксусной кислотой.

Анализ индикаторных липидов (SLA)

Для количественной оценки изменения общего индекса снижения насыщения в себоцитах SZ95 при введении определенных соединений-агонистов LXR, предложенных в настоящем документе, применяли анализ индикаторных липидов. В анализе измеряют уменьшенную подгруппу липидных аналитов в мейбуме (называемых «индикаторными липидами»), которые будут моделировать общее изменение популяции как насыщенных, так и ненасыщенных липидов в клетках. Чтобы определить это меньшее подмножество липидов, полный липидный профиль регистрировали на кривых доза-ответ (восемь уровней дозирования от 4 нМ до 10 мкМ) соединений 1-72. Регрессионную модель с эластичной сетью применяли отдельно как к насыщенным, так и к ненасыщенным липидам, чтобы определить минимальную комбинацию коэффициентов и аналитов, которую можно было бы использовать для адекватного моделирования общей популяции липидов. Модель с эластичной сетью позволила свести поведение 425 липидов до 11 липидов, а корреляция между индексами снижения насыщения, наблюдаемыми при использовании полного набора липидов, с 11 индикаторными липидами, составила 0,96.

Анализ со средней пропускной способностью был создан с использованием этого уменьшенного набора индикаторных липидов. Одна партия определена как три примера трех уникальных планшетов (т.е. одна партия клеток используется для создания девяти планшетов для анализа ЖХ-МСМС). Липиды экстрагировали из клеток, используя смесь метиленхлорида/метанола 1:1, содержащую 10 нМ дейтерированных стандартов

триглицеридов, которые используются в качестве внутренних стандартов для количественного определения содержания липидов. Липиды разделяли перед масс-спектрометрическим анализом с помощью пятиминутного градиента ВЭЖХ. Количество индикаторных липидов и внутренних стандартов измеряют, используя режим мониторинга множественных реакций (MRM) на тройном квадрупольном масс-спектрометре. Данные преобразовывали из полного ионного тока в нмоль/10⁶ клеток, которые умножали на коэффициенты из модели с эластичной сетью для определения эффективного ненасыщенного и насыщенного содержания и тем самым - индекса снижения насыщения прошедших дозирование клеток. Чтобы сравнить соединения из нескольких партий друг с другом, измеренный исходный индекс снижения насыщения нормализовали путем деления его на индекс снижения насыщения клеток, обработанных DMSO, и все данные оценивали как долю, на которую соединение увеличивает индекс снижения насыщения свыше 1.

Клетки SZ95 (иммortalизованные клетки сальных желез человека) высевали в 96-луночные полипропиленовые планшеты Greiner bio-one, предварительно обработанные 50 мкг/мл фибронектина плазмы человека (Thermo Fisher Scientific) при плотности 10⁴ клеток/135 мкл. Клетки инкубировали во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение ночи. Исследуемые соединения разводили в соотношении 1:3 и добавляли к клеткам в конечных концентрациях, начиная с 10 мкМ. 2-(3-(3-((2-хлор-3-(трифторметил)бензил)(2,2-дифенилэтил)амино)пропокси)фенил)уксусную кислоту использовали в качестве эталонного положительного контроля соединения в каждой планшете. Клетки в планшете для анализа инкубировали во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 72 часов.

Культуральную среду удаляли из клеток, и клетки в культуральных планшетах промывали ледяным фосфатно-солевым буфером три раза. Планшеты герметично закрывали и хранили в морозильной камере при температуре -80°C перед анализом индикаторных липидов. Результаты анализа индикаторных липидов приведены в Таблице 2. Значение A_{max} относится к проценту EC₅₀ исследуемого соединения по сравнению с эталонным соединением - 2-(3-(3-((2-хлор-3-(трифторметил)бензил)(2,2-дифенилэтил)амино)пропокси)фенил)уксусной кислотой.

Таблица 2: Результаты анализа HiBit и анализа индикаторных липидов (SLA)

Соединение №	HiBit EC ₅₀ (нМ)	HiBit A _{max}	HiBit Нормализованный Амакс ^b	SLA EC ₅₀ (нМ)	SLA A _{max}	SLA Нормализованный Амакс ^b
1	0,496	87,2	91,7	4,6	83,6	87,1
2	1,505	90,5	95,2	4,6	182,2	189,8
3	1,238	74,7	78,5	4,6	111,9	116,6

4	н. о.	н. о.	н. о.	4,6	145,5	151,6
5	0,056	83,4	87,7	4,6	145,8	151,9
6	43,633	66,4	69,8	37,5	96,7	100,7
7	0,128	85,6	90,0	4,6	105,3	109,7
8	0,111	114,0	119,9	4,6	220,8	230,0
9	3,304	93,3	98,1	4,6	141,5	147,4
10	0,079	105,7	111,1	4,6	124,0	129,2
11	0,058	91,2	95,9	4,6	134,3	139,9
12	0,081	77,9	81,9	4,6	124,8	130,0
13	0,102	78,2	82,2	4,6	90,7	94,5
14	0,241	86,5	91,0	4,6	125,2	130,4
15	0,101	84,0	88,3	4,6	116,2	121,0
16	0,116	90,2	94,8	4,6	139,9	145,7
17	0,041	190,5	200,3	4,6	97,4	101,5
18	0,133	132,5	139,3	4,6	135,2	140,8
19	0,042	184,2	193,7	4,6	140,3	146,1
20	0,078	89,1	93,7	4,6	149,0	155,2
21	0,241	79,6	83,7	4,6	97,5	101,6
22	1,827	128,6	135,2	4,6	153,8	160,2
23	3,482	80,9	85,1	4,6	168,9	175,9
24	0,050	111,0	116,7	4,6	157,9	164,5
25	1,619	93,4	98,2	4,6	182,1	189,7
26	0,796	91,6	96,3	4,6	108,1	112,6
27	0,254	84,7	89,1	4,6	109,1	113,6
28	0,697	71,1	74,8	4,6	138,9	144,7
29	0,796	83,4	87,7	4,6	129,3	134,7
30	1,044	84,9	89,3	34,4	82,1	85,5
31	0,440	78,3	82,3	4,6	96,3	100,3
32	2,420	80,7	84,9	4,6	96,2	100,2
33	8,531	107,2	112,7	4,6	116,5	121,4
34	0,380	81,5	85,7	4,6	164,0	170,8
35	0,616	69,5	73,1	17,2	116,6	121,5
36	0,119	77,5	81,5	4,6	125,7	130,9

37	0,066	87,3	91,8	4,6	139,6	145,4
38	5,264	72,1	75,8	4,6	154,1	160,5
39	1,401	89,3	93,9	4,6	163,7	170,5
40	7,083	71,0	74,7	4,6	161,1	167,8
41	0,167	88,4	93,0	4,6	88,5	92,2
42	1,524	81,9	86,1	4,6	150,4	156,7
43	1,145	80,0	84,1	4,6	140,8	146,7
44	6,646	73,2	77,0	4,6	82,9	86,4
45	2,523	89,6	94,2	4,6	155,1	161,6
46	6,062	93,2	98,0	4,6	163,3	170,1
47	0,728	76,6	80,5	4,6	141,5	147,4
48	0,053	88,9	93,5	4,6	119,8	124,8
49	11,914	70,9	74,6	40,6	109,5	114,1
50a	254,800 ^a	67,0	70,5	н. о.	н. о.	н. о.
50b	29,774	63,8	67,1	23,7	58,2	60,6
51	12,245	84,4	88,7	4,6	115,7	120,5
52	2,914	75,6	79,5	4,6	114,2	119,0
53	0,264	96,2	101,2	4,6	140,0	145,8
54	3,864	80,7	84,9	4,6	150,6	156,9
55	4,430	87,1	91,6	4,6	154,5	160,9
56	1,013	72,8	76,6	4,6	179,7	187,2
57	0,217	84,1	88,4	4,6	168,6	175,6
58	0,281	101,6	106,8	4,6	160,7	167,4
59	н. о.	н. о.	н. о.	4,6	134,6	140,2
60	н. о.	н. о.	н. о.	4,6	169,8	176,9
61	9,097	75,0	78,9	4,6	171,2	178,3
62	н. о.	н. о.	н. о.	9,7	148,3	154,5
63	0,217	74,6	78,4	4,6	72,2	75,2
64	0,063	97,9	102,9	4,6	154,0	160,4
65	15,082	66,4	69,8	4,6	103,7	108,0
66	186,602	78,2	82,3	21,1	95,1	99,0
67	3,938	84,5	88,9	4,6	99,1	103,2
68	4,600 ^a	79,9	84,0	н. о.	н. о.	н. о.

69	0,665	72,7	76,4	н. о.	н. о.	н. о.
70	н. о.	н. о.	н. о.	99,2	64,7	67,4
71	138,800 ^a	65,3	68,7	>10,000	49,8	51,9
72	н. о.	н. о.	н. о.	29,8	79,5	82,8
Эталон- ное соеди- нение	65,400	95,1	100,0	87,3	96,0	100,0

Примечания:

н. о. означает «не определено», а самая низкая доза, использованная в анализе SLA, составляла 4,6 нМ.

^a указывает на то, что первоначальное разведение соединения было 1:100 в среде для анализа, а не 1:3 в DMSO.

Самая низкая доза, использованная в анализе SLA, составляла 4,6 нМ.

^b указывает нормализованные значения Amax на основании Amax эталонного соединения, принятое за 100%.

Эти данные показывают, что соединения данного изобретения, описанные в настоящем документе, сильно увеличивают продуцирование белка SCD1 в клетках SZ95 и, в свою очередь, увеличивают индекс снижения насыщения липидов, продуцируемых этими клетками. За счет увеличения индекса снижения насыщения можно снизить вязкость мейбума, что приведет к лучшему оттоку мейбума *in vivo* и устранению признаков и симптомов дисфункции мейбомиевых желез и синдрома сухих глаз вследствие испарения. Эти данные указывают на способность соединений данного изобретения, описанных в данном документе, снижать температуру плавления мейбума *in vivo* и, таким образом, облегчать симптомы синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

Измерение *in vivo* снижения температуры плавления мейбума

Для соединений 8 и 57 снижение температуры плавления мейбума крыс измеряли у интактных крыс Sprague Dawley. Подопытным животным вводили либо носитель, либо суспензию 1% соединения 8 или 1% соединения 57 в виде глазных капель два раза в день в течение четырнадцати дней. Мейбум крыс собирали после введения соединений и анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии для измерения температуры плавления. Снижение точки плавления мейбума у крыс, которым вводили соединение 8 или соединение 57, сравнивали с носителем.

Свойства плавления мейбума были получены с использованием термограмм дифференциальной сканирующей калориметрии, записанных на TA Discovery Q5000 (ThermoAnalytical). Образцы помещали в стандартные алюминиевые кюветы на 40 мкл и подвергали циклу нагрев-охлаждение-нагрев, при этом температуру плавления регистрировали при втором нагревании. Образцы сначала нагревали до 150 °C со скоростью 30К/мин, затем охлаждали до -30 °C со скоростью 30К/мин. Далее образец

нагревали до 75°C при основной скорости нагрева 2К/мин, периоде модуляции 60 секунд и температурной амплитуде модуляции 1°C. Для продувания оборудования при измерении ДСК применяли сухой газообразный N₂ с расходом 50 мл/мин. Регистрировали начало плавления и температуры пиков, при этом температуру пиков принимали за точку плавления.

Результаты анализа представлены в таблице 3 и на фигуре 4. Результаты анализировали с использованием непарного t-критерия с поправкой Уэлча.

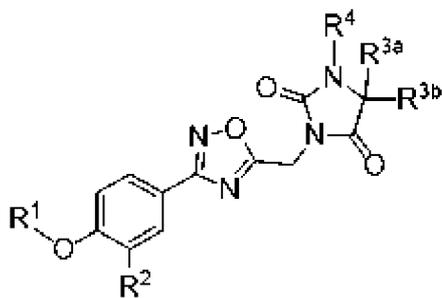
Таблица 3. Результаты введения *in vivo* соединения 8 и соединения 57

	Соединение 57	Соединение 8
Значение Р	<0,0001	<0,0001
Среднее ± стандартная ошибка среднего значения для носителя	30,27±0,1917	30,27±0,1917
Среднее ± стандартная ошибка среднего значения для соединения	28,08±0,2945	28,29±0,2920
Изменение Тпл	-2,181±0,3731	-1,977±0,3731

Как видно из результатов, представленных в данном документе, типичные соединения изобретения, предложенные в настоящем документе, снижают температуру плавления мейбума *in vivo* и повышают индекс снижения насыщения в мейбуме *in vitro*.

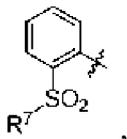
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее формуле (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой



C_1 - C_6 алкил,

фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R^{10} , и C_1 - C_6 алкил замещен одним или двумя $-CF_3$;

R^2 представляет собой $-CF_3$ или Cl;

R^{3a} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12})_2$;

R^{3b} представляет собой

H или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12})_2$;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, и

C₃-C₈циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -OH и C₁-C₃алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из:

-C(=O)R⁸,

C₁-C₃алкила,

C₃-C₈циклоалкила и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

где C₁-C₃алкил необязательно замещен одним R⁹, и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₃алкилом или -C(=O)R⁸;

каждый R⁶ независимо выбран из -OH и C₁-C₃алкила;

R⁷ представляет собой

C₁-C₆алкил,

-N(R¹²)₂,

C₃-C₈циклоалкил или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими R¹¹, и C₃-C₈циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -OH;

R⁸ представляет собой

C₁-C₆алкил,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C₁-C₆алкилом, и C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -C(=O)OH, N(R¹²)₂ и C₃-C₈циклоалкила;

R⁹ представляет собой

фенил,

C₃-C₈циклоалкил,

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где гетероарил необязательно замещен -ОН, гетероциклоалкил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя -ОН;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил;

каждый R¹¹ независимо выбран из

галогена,

C₁-C₆галогеналкила,

C₁-C₆алкокси-группы,

-N(R¹³)₂,

-ОН и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR¹², O или S;

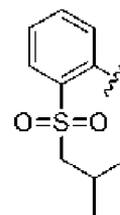
каждый R¹² независимо выбран из H и C₁-C₆алкила, и

каждый R¹³ независимо выбран из

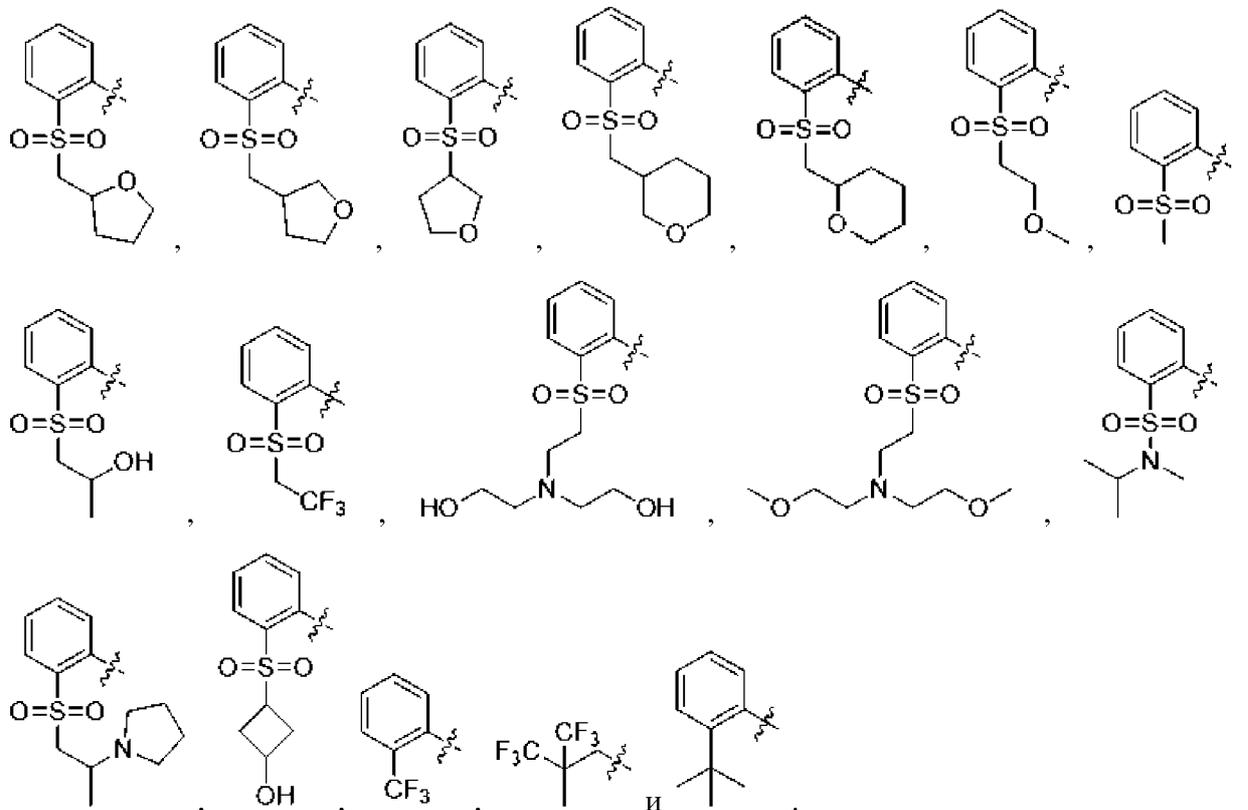
H и

C₁-C₆алкила,

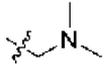
где алкил необязательно замещен -ОН или C₁-C₆алкокси-группой.



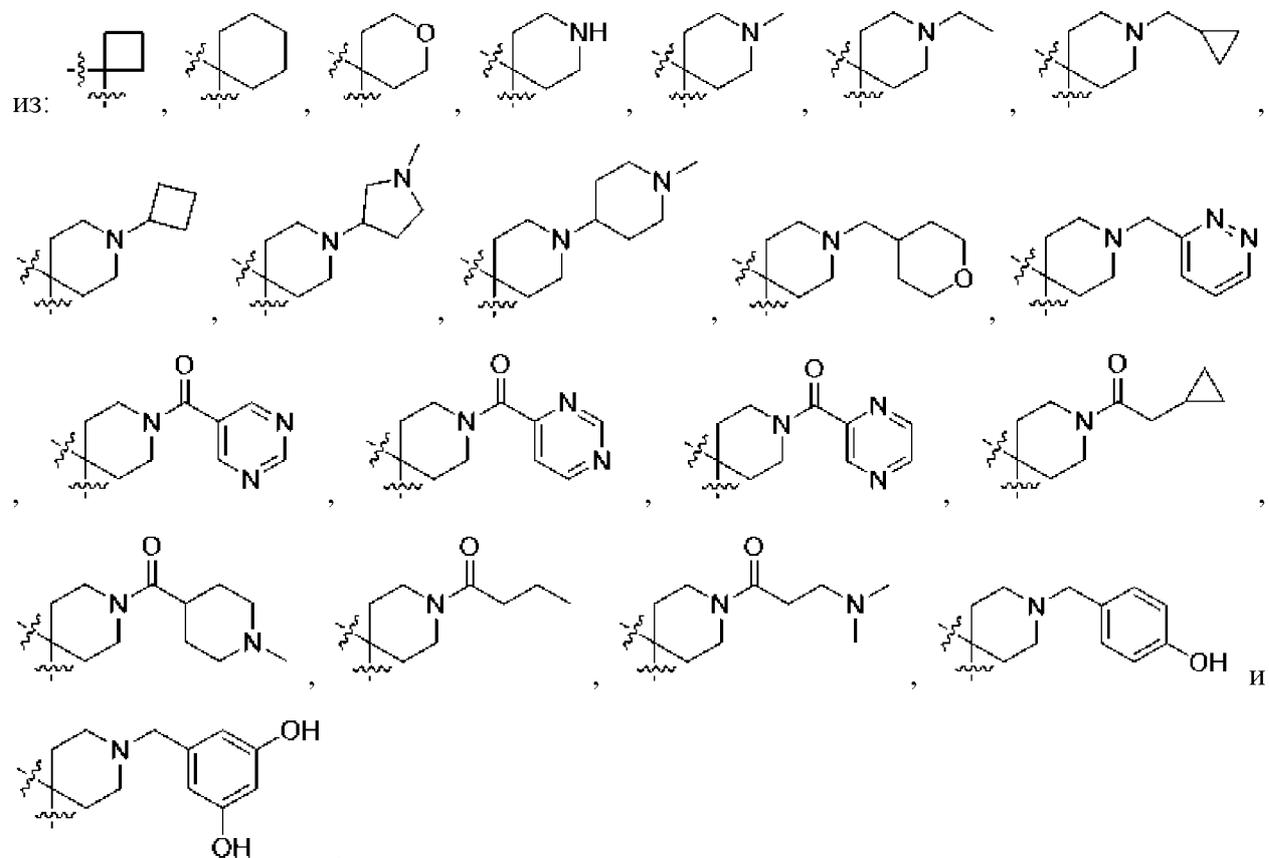
2. Соединение по п. 1, где R¹ выбран из группы, состоящей из:



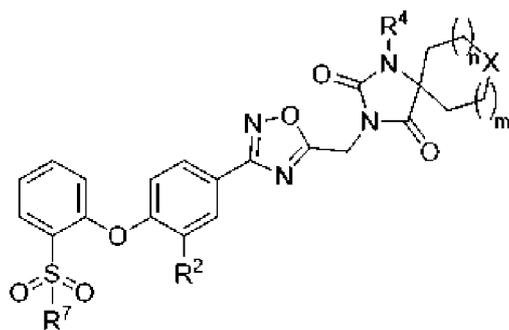
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из

группы, состоящей из: H, CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH₂OH и .

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^{3a} и R^{3b} вместе образуют группу, выбранную



5. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia),



(Ia),

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

X представляет собой NR⁵, CH₂ или O;

p равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

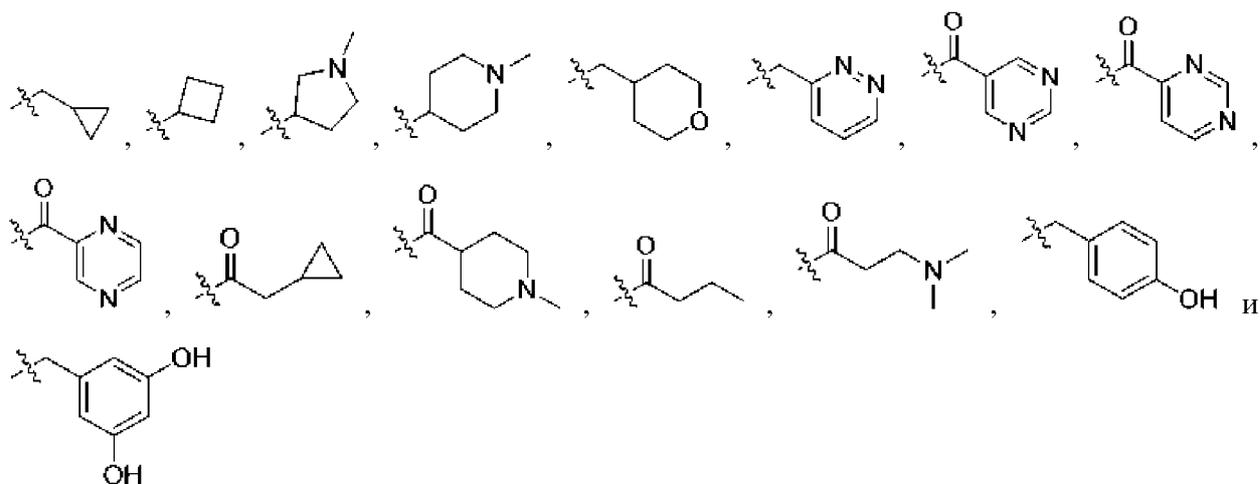
6. Соединение по п. 5, где X представляет собой NR⁵, CH₂ или O.

7. Соединение по любому из пп. 5-6, где X представляет собой CH₂.

8. Соединение по любому из пп. 5-6, где X представляет собой O.

9. Соединение по любому из пп. 5-6, где X представляет собой NR^5 .

10. Соединение по п. 9, где R^5 выбран из группы, состоящей из: H, CH_3 , $-CH_2CH_3$,



11. Соединение по любому из пп. 5-10, где n равняется 0 или 1.

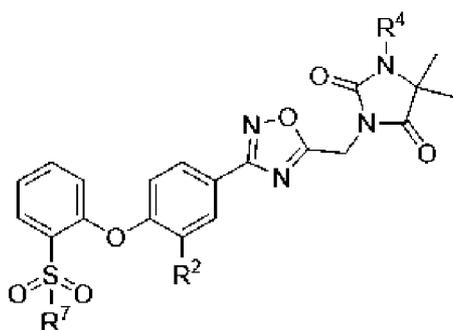
12. Соединение по любому из пп. 5-11, где n равняется 0.

13. Соединение по любому из пп. 5-11, где n равняется 1.

14. Соединение по любому из пп. 5-13, где m равняется 0 или 1.

15. Соединение по любому из пп. 5-14, где m равняется 1.

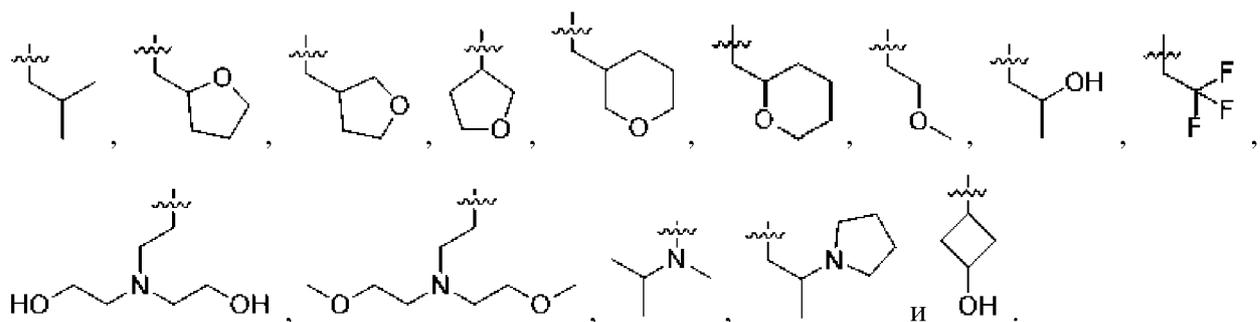
16. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ie),



(Ie),

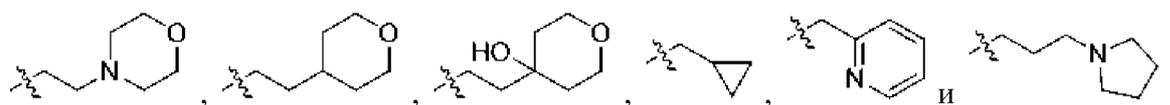
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер.

17. Соединение по п. 5 или п. 16, где R^7 выбран из группы, состоящей из: $-CH_3$,



18. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^2 представляет собой CF_3 .

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^4 выбран из группы, состоящей из:



20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)-5-пропилимидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-2,4-диона;

2-(4-(5-((4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)имидазолидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида;

1-(2-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(трет-бутил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

2-(4-(5-((8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-N-метилбензолсульфонамида;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-

(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(трет-бутил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(4-гидроксibenзил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(3,5-дигидроксibenзил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпирролидин-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-этил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиридазин-3-илметил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-

триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(2-циклопропилацетил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил)-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-(3-(диметиламино)пропаноил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-8-(пиримидин-4-карбонил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

8-бутирил-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиразин-2-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-(пиримидин-5-карбонил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

7-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-(2-морфолиноэтил)-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

5-(гидроксиметил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

8-циклобутил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(3-хлор-4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-гидроксипропил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

1-(циклопропилметил)-3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-((3-(4-(2-(метилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)феноксид)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

5-((диметиламино)метил)-3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

3-((3-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксиэтил)амино)этил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона;

(R или S) 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона и

(R или S) 5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(4-(2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона.

21. Соединение по п. 20, где соединение представляет собой 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-дион.

22. Соединение по п. 20, где соединение представляет собой 8-циклобутил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-3-((3-(4-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

24. Способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в лечении.

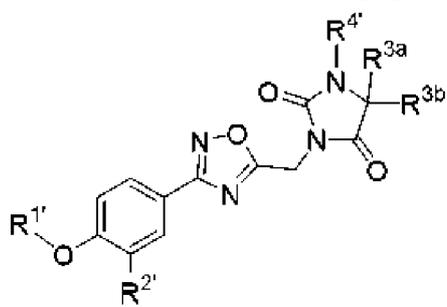
25. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения дисфункции мейбомиевых желез.

26. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения дисфункции мейбомиевых желез.

27. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

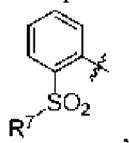
28. Кристаллическая форма 3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)имидазолидин-2,4-диона, характеризующаяся картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей один или несколько пиков при углах 2-тета, выбранных из $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

29. Соединение согласно формуле (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой



C_1 - C_6 алкил,

фенил или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где фенил и гетероарил необязательно замещены одним R^{10} , а C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя $-CF_3$;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил или галоген;

R^{3a} представляет собой

водород или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12'})_2$;

R^{3b} представляет собой

водород или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-N(R^{12'})_2$;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, где указанный циклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O и S , где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^5 ;

R^4 представляет собой

водород или

C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из:

R^6 ,

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O и S ,

5-6-членного гетероарила, в котором от 1 до 3 гетероатомов независимо выбраны из гетероатомов N , O и S в качестве членов кольца, и

C_3 - C_8 циклоалкила,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^5 независимо выбран из:

$-C(=O)R^8$,

C_1 - C_3 алкила,

C_3 - C_8 циклоалкила и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O и S ,

где C_1 - C_3 алкил необязательно замещен одним R^9 , и гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_3 алкилом или $-C(=O)R^8$;

каждый R^6 независимо выбран из $-OH$ и C_1 - C_3 алкила;

R^7 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

$-N(R^{12'})_2$,

C_3 - C_8 циклоалкил или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N , NH , NR^{12} , O и S ,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^{11} , и C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$;

R^8 представляет собой

C_1 - C_6 алкил,

C_1 - C_6 алкил- $COOH$,

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца, или

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR^{12} , O и S,

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним C_1 - C_6 алкилом, и C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$ и C_3 - C_8 циклоалкила;

R^9 представляет собой

фенил,

C_3 - C_8 циклоалкил,

4-6-членный гетероциклоалкил, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, $NR^{12'}$, O и S или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из гетероатомов N, O и S в качестве членов кольца,

где гетероарил необязательно замещен $-OH$, гетероциклоалкил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, а фенил необязательно замещен одним или двумя $-OH$;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $S-CF_3$;

каждый R^{11} независимо выбран из

галогена,

C_{1-6} галогеналкила,

C_1 - C_6 алкокси-группы,

$-N(R^{13})_2$,

$-OH$ и

4-6-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 2 членов кольца независимо выбраны из N, NH, $NR^{12'}$, O и S;

каждый $R^{12'}$ независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_6 алкила и

$-C(=O)R^{8'}$; и

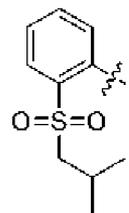
каждый R^{13} независимо выбран из

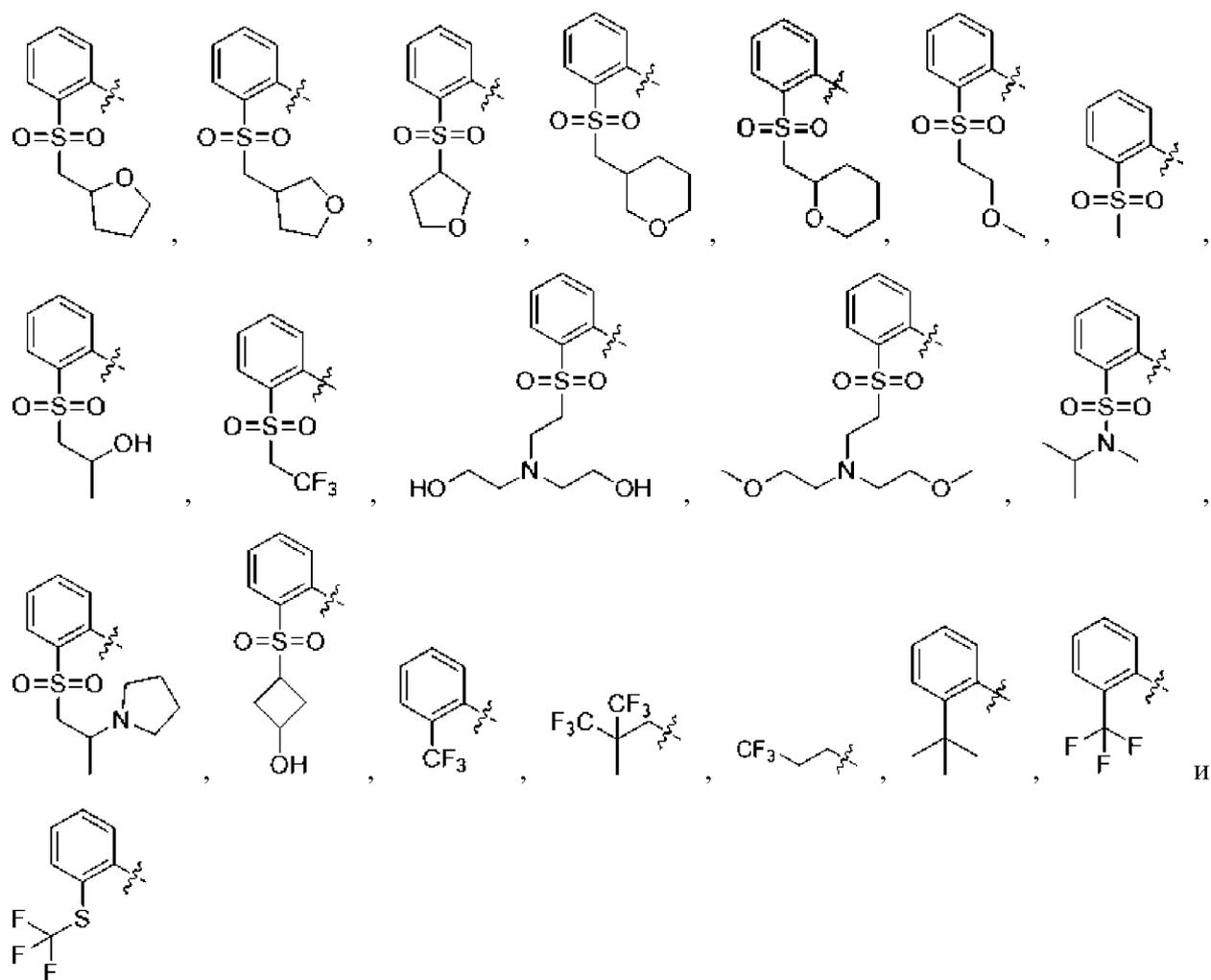
водорода и

C_1 - C_6 алкила,

где алкил необязательно замещен $-OH$ или C_1 - C_6 алкокси-группой.

30. Соединение по п. 29, где $R^{1'}$ выбран из группы, состоящей из:

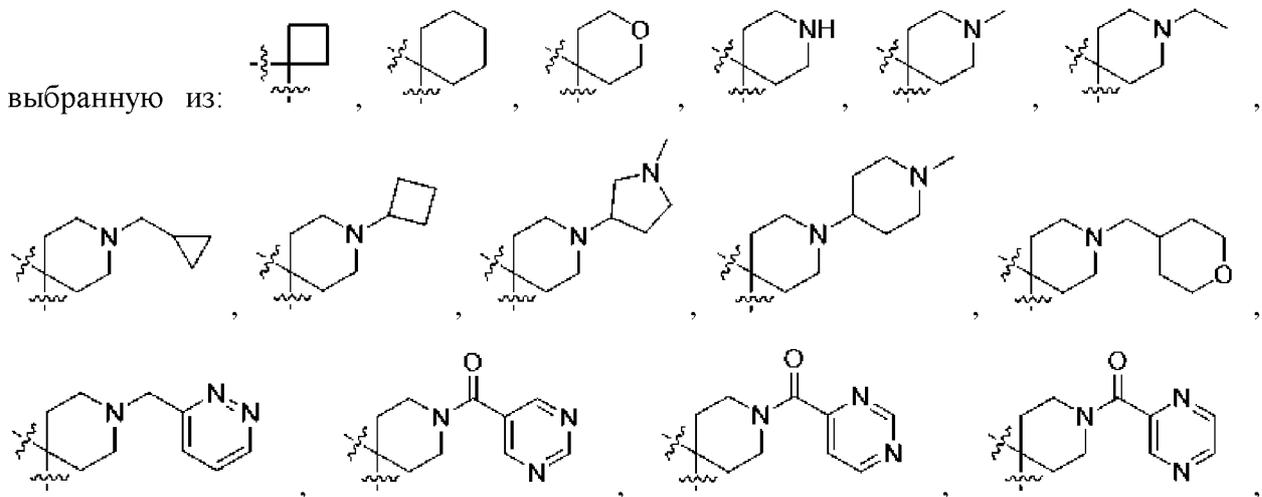


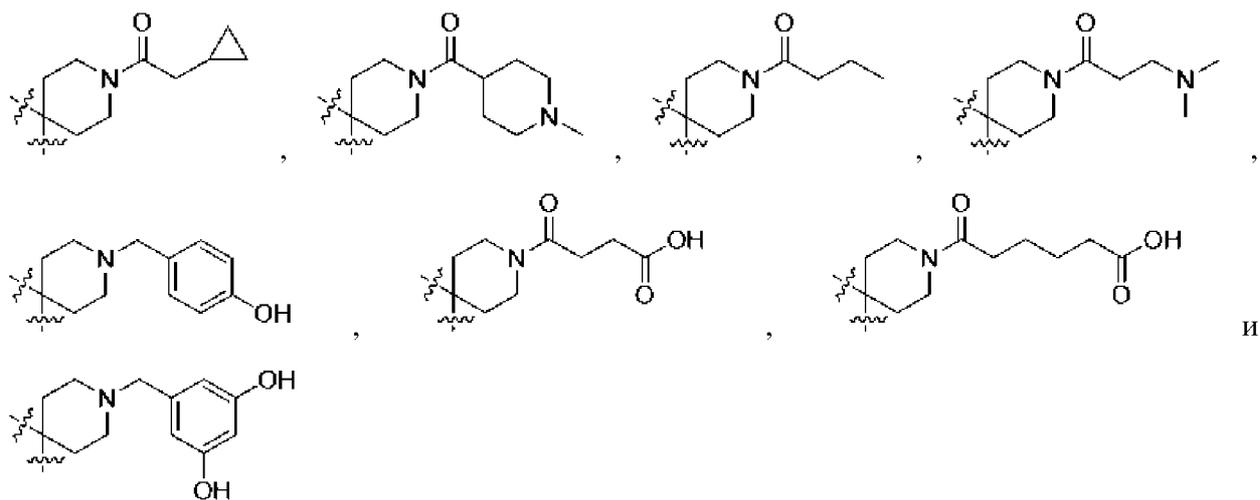


31. Соединение по п. 29, где $R^{1'}$ представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или двумя $-CF_3$.

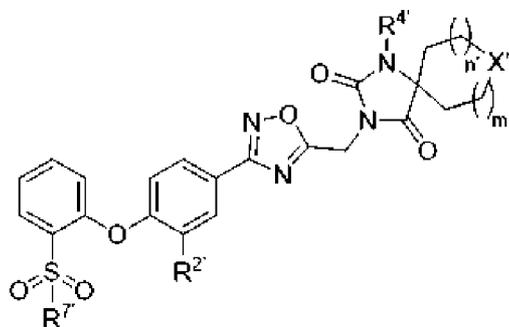
32. Соединение по любому из пп. 29-30, где каждый R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из: H , CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OH$ и $\text{N}(\text{R})_2$.

33. Соединение по любому из пп. 29-30, где R^{3a} и R^{3b} вместе образуют группу, выбранную из:





34. Соединение по п. 29, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia'),



(Ia'),

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер, где:

X представляет собой NR^5 , CH_2 или O;

n равно 0 или 1; и

m равно 0 или 1.

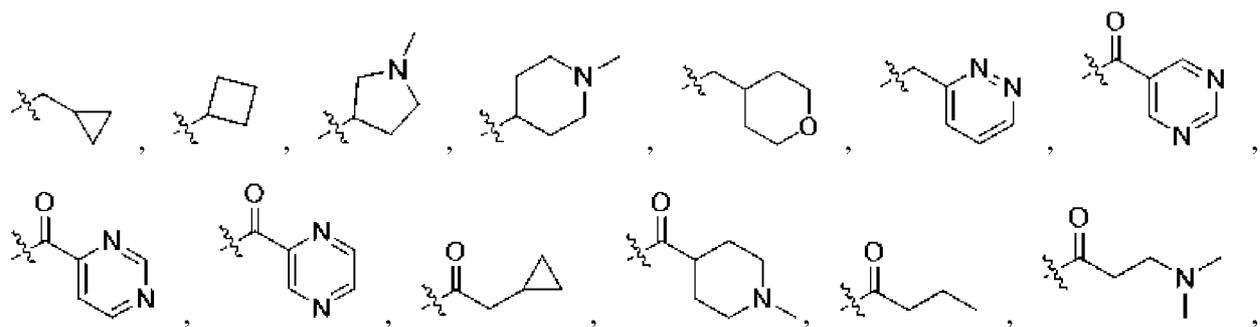
35. Соединение по п. 34, где X представляет собой NR^5 , CH_2 или O.

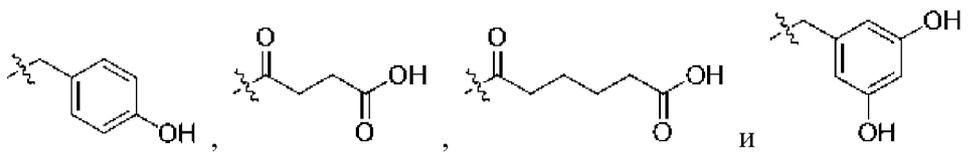
36. Соединение по любому из пп. 34-35, где X представляет собой CH_2 .

37. Соединение по любому из пп. 34-35, где X представляет собой O.

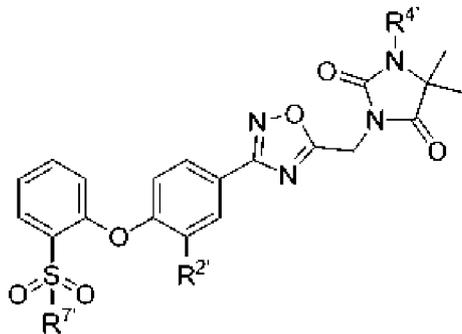
38. Соединение по любому из пп. 34-35, где X представляет собой NR^5 .

39. Соединение по п. 38, где R^5 выбран из группы, состоящей из: CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,





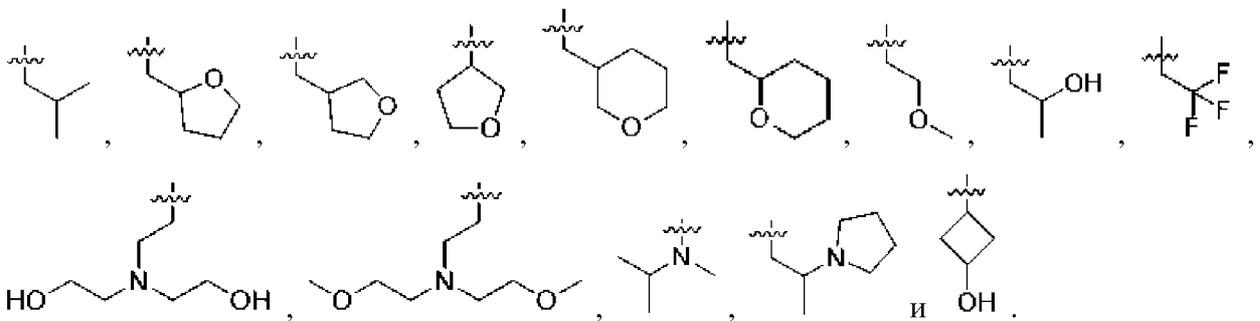
40. Соединение по любому из пп. 34-39, где n равняется 0 или 1.
 41. Соединение по любому из пп. 34-40, где n равняется 0.
 42. Соединение по любому из пп. 34-40, где n равняется 1.
 43. Соединение по любому из пп. 34-42, где m равняется 0 или 1.
 44. Соединение по любому из пп. 34-43, где m равняется 1.
 45. Соединение по п. 29, где соединение представляет собой соединение формулы (Ie'),



(Ie'),

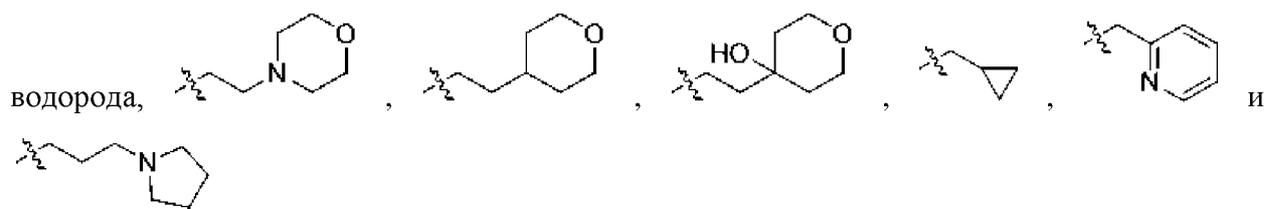
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер.

46. Соединение по п. 34 или п. 45, где R^7 выбран из группы, состоящей из: $-CH_3$,



47. Соединение по любому из пп. 29-46, где R^2 представляет собой CF_3 .

48. Соединение по любому из пп. 29-47, где R^4 выбран из группы, состоящей из:



49. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадiazол-5-ил)метил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-((4-

(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

6-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановой кислоты,

4-(3-((3-(4-(2-(изобутилсульфонил)фенокси)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксобутановой кислоты,

6-(1-(2-морфолиноэтил)-2,4-диоксо-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксогексановой кислоты,

5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-((трифторметил)тио)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона,

5,5-диметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона и

1,5,5-триметил-3-((3-(3-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона

или их фармацевтически приемлемой соли.

50. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

51. Способ лечения дисфункции мейбомиевых желез, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в лечении.

52. Применение соединения по любому из пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения дисфункции мейбомиевых желез.

53. Применение соединения по любому из пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения дисфункции мейбомиевых желез.

54. Соединение по любому из пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении дисфункции мейбомиевых желез.

55. Способ лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в лечении.

56. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

57. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

58. Соединение по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении синдрома сухих глаз, вызванного испарением.

59. Способ лечения глазного заболевания или расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера пациенту, нуждающемуся в лечении.

60. Способ по п. 59, где глазное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии, или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита, липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халязиона и ячменя.

61. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера в изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения глазного заболевания или расстройства.

62. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, полиморфа или стереоизомера для лечения глазного заболевания или расстройства.

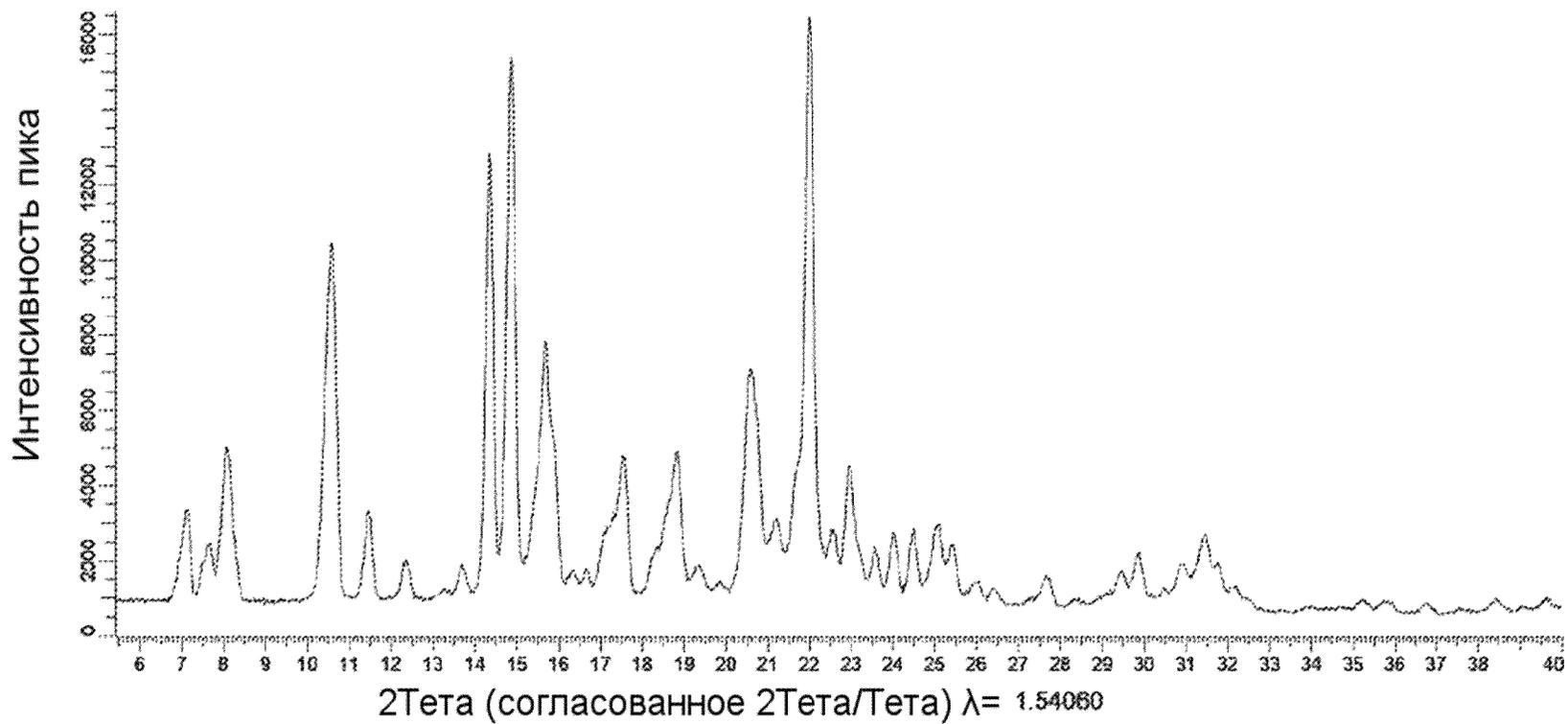
63. Применение по любому из пп. 61-62, где глазное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии, или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита, липидодефицитной сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халязиона и ячменя.

64. Соединение по любому из пп. 1-22 или пп. 29-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, полиморф или стереоизомер для применения в лечении глазного заболевания или расстройства.

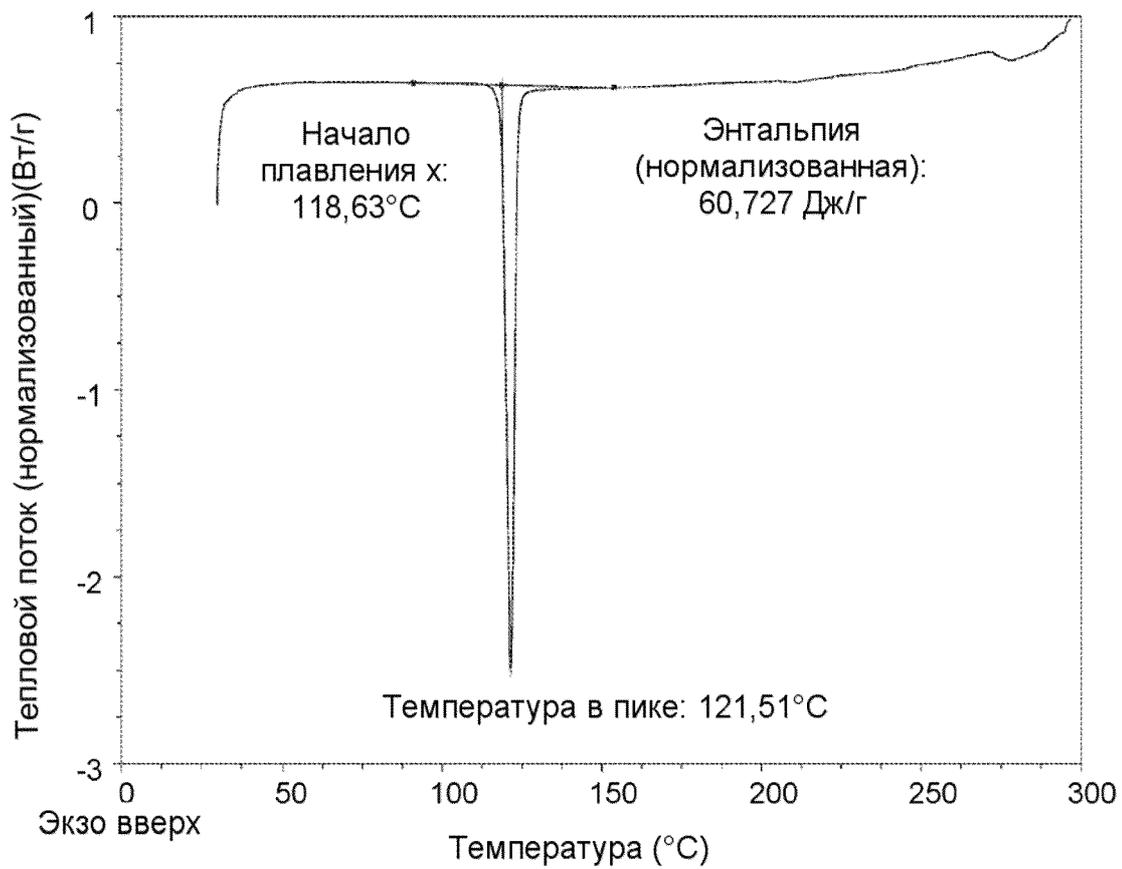
65. Соединение по п. 64, где глазное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из дисфункции мейбомиевых желез, синдрома Шегрена, конъюнктивита (включая кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразной дистрофии по типу "отпечатков пальцев", акантамебиоза, фибромиалгии, тиреоидной офтальмопатии, розовых угрей, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или царапин на роговице (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапин на роговице), блефарита (переднего, заднего, железницы), блефарита, реакции "трансплантат против хозяина", мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии, или имеется у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита, липидодефицитной

сухости глаз, дефицита липидов слезной пленки, глазной розацеа, халязиона и ячменя.

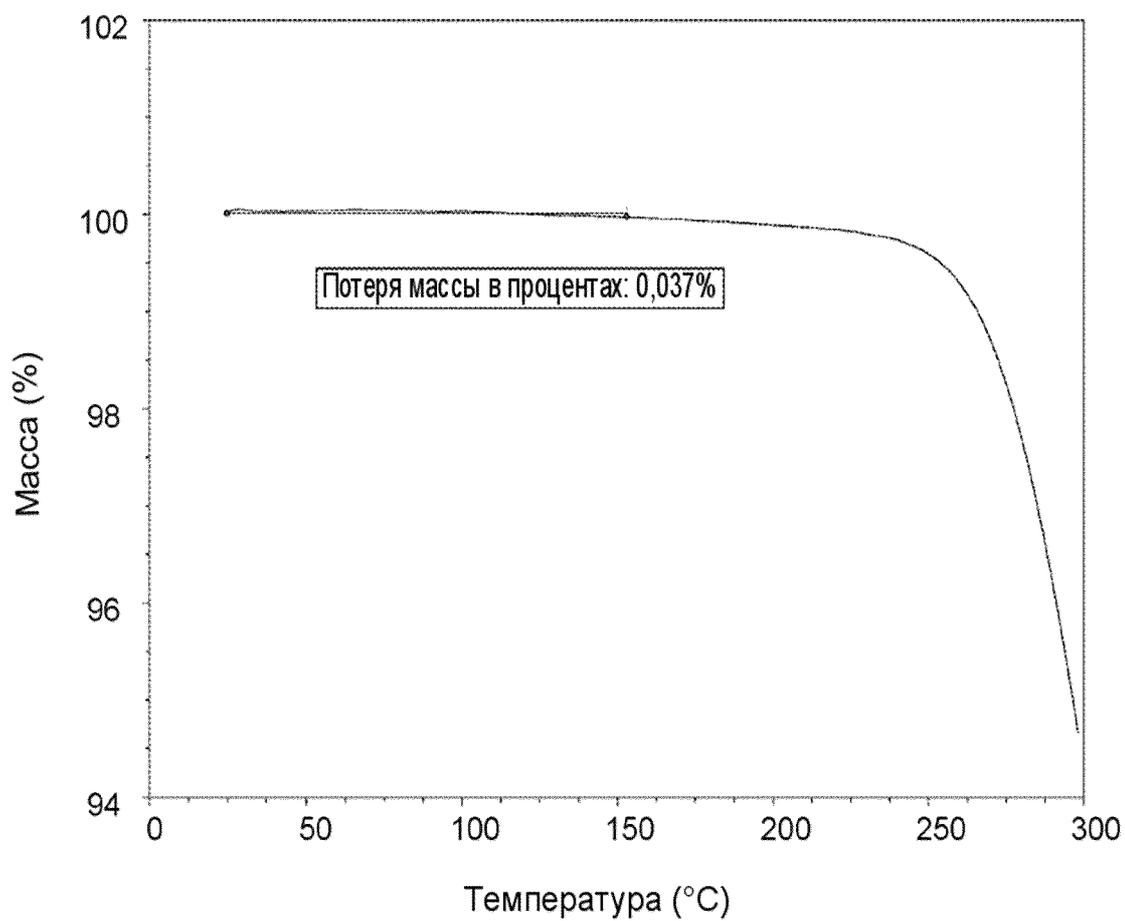
По доверенности



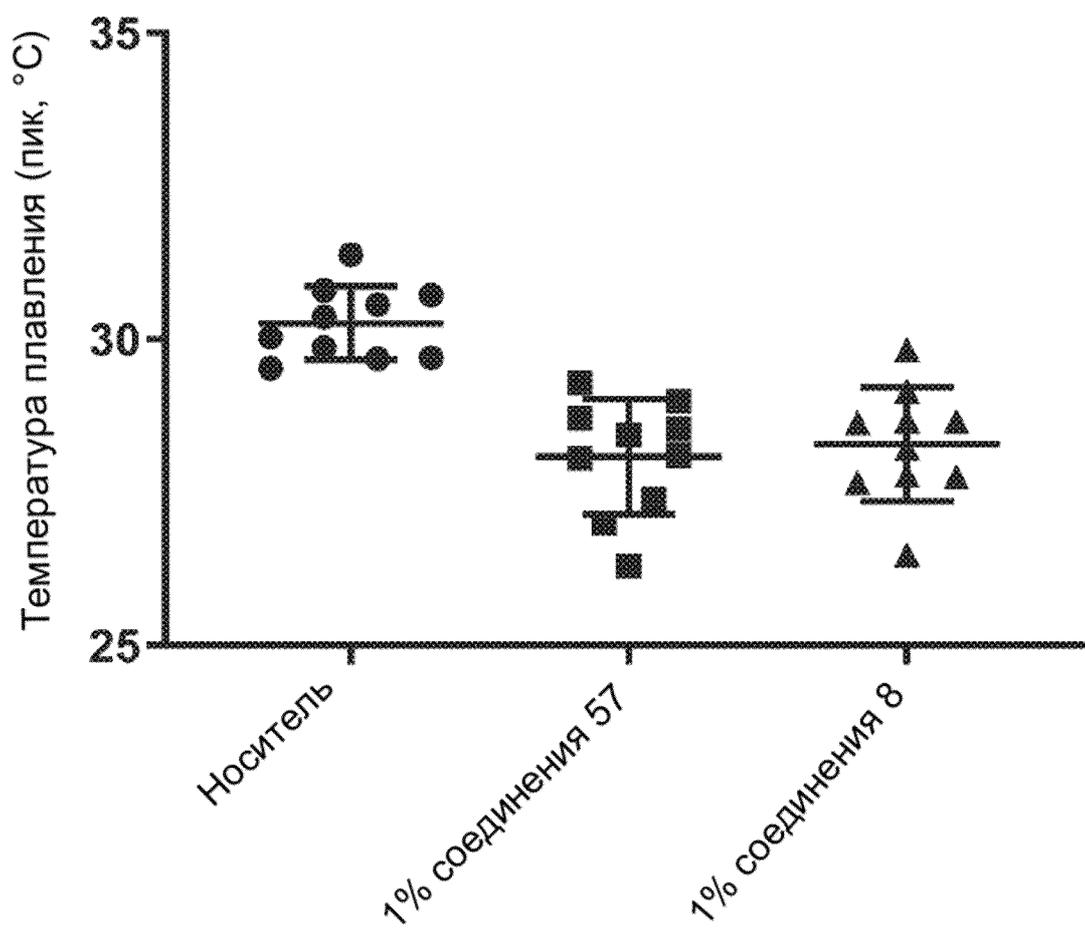
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4