

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292211 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.14(22) Дата подачи заявки  
2021.01.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 9/06* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 19/00* (2006.01)  
*A61P 21/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)

## (54) МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

(31) 20154031.7

(32) 2020.01.28

(33) EP

(86) PCT/EP2021/051697

(87) WO 2021/151865 2021.08.05

(71) Заявитель:

ЭВОТЕК ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ (DE)

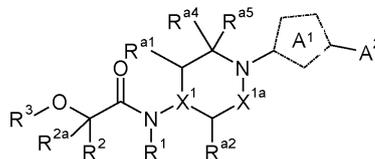
(72) Изобретатель:

Браун Кристофер Джон, Карр Джеймс  
Линдсей, Сабба Мохамад (GB),  
Шкерьянц Джеффри Майкл (US),  
Валтер Дарил Саймон (GB)

(74) Представитель:

Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $X^1$ ,  $X^{1a}$ ,  $A^1$  и  $A^2$  имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения и профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

A1

202292211

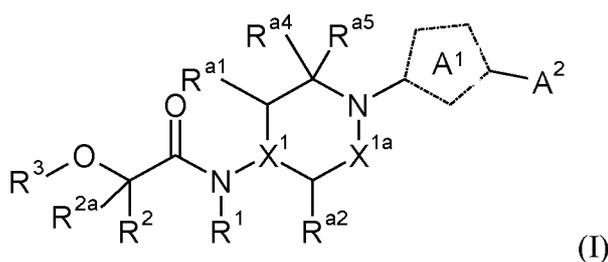
202292211

A1

## МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

### ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>1a</sup>, A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения и профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2alpha) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2альфа вместе с eIF2бета и eIF2гамма образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает

GTP и Met-tRNA<sub>i</sub>, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'-AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5' (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5' и иницируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK<sup>-/-</sup> эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2гамма, которая нарушает комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодистрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышечной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Модуляторы пути eIF2-альфа описаны в WO 2014/144952 A2, WO 2017/193030 A1, WO 2017/193034 A1, WO 2017/193041 A1 и WO 2017/193063 A1 описывают модуляторы пути комплексного стресса. WO 2017/212423 A1, WO 2017/212425 A1, WO 2018/225093 A1, WO 2019/008506 A1 и WO 2019/008507 A1 описывают ингибиторы пути ATF4. WO 2019/032743 A1 и WO 2019/046779 A1 относятся к модуляторам эукариотического фактора инициации 2B.

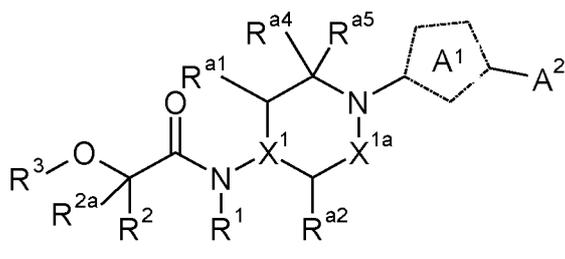
Другими документами, описывающими модуляторы интегрированного пути стресса, являются WO 2019/090069 A1, WO 2019/090074 A1, WO 2019/090076 A1, WO 2019/090078 A1, WO 2019/090081 A1, WO 2019/090082 A1, WO 2000815. A1, WO 2019/090088 A1, WO 2019/090090 A1. Модуляторы эукариотических факторов инициации описаны в WO 2019/183589 A1. WO 2019/118785 A2 описывает ингибиторы пути интегрированного ответа

на стресс. Гетероарильные производные в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193540 A1. Производные бициклического ароматического кольца в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193541 A1.

Тем не менее, существует постоянная потребность в новых соединениях, полезных в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс с хорошими фармакокинетическими свойствами.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание нового класса соединений в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс, которые могут быть эффективны при лечении заболеваний, связанных с путем интегрированного ответа на стресс, и которые могут проявлять улучшенные фармацевтически значимые свойства, включая активность, растворимость, селективность, свойства ADMET и/или снижение побочных эффектов.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру для применения в качестве лекарственного средства, где

X<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>a6</sup>) или N,

X<sup>1a</sup> представляет собой простую ковалентную связь, CH(R<sup>a3</sup>), O, N(R<sup>a7</sup>) или CH(R<sup>a3</sup>)CH<sub>2</sub>,

R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, OH, O-C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкила и A<sup>2a</sup>,

и R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила и A<sup>2a</sup>, при условии, что только один из R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> представляет собой A<sup>2a</sup>,

необязательно R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> образуют ковалентную простую связь,

необязательно R<sup>a2</sup> и R<sup>a4</sup> образуют метиленовую группу,

необязательно R<sup>a4</sup> и R<sup>a6</sup> образуют этиленовую группу,

необязательно R<sup>a4</sup> и R<sup>a5</sup> соединены с образованием оксо группы,

R<sup>a7</sup> представляет собой H, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>1-4</sub> алкил, где C(O)OC<sub>1-4</sub> алкил и C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из

группы, состоящей из галогена, OH и O-C<sub>1-3</sub> алкила, где заместители являются одинаковыми или различными, предпочтительно R<sup>a7</sup> представляет собой H,

A<sup>1</sup> представляет собой C<sub>5</sub> циклоалкилен, C<sub>5</sub> циклоалкенилен, содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл или 7-12-ти членный гетеробициклен, который включает содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл, где указанный гетероцикл присоединен к кольцевому атому азота, как показано в формуле (I), и где A<sup>1</sup> необязательно замещен одним или несколькими R<sup>4</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, тиоксо (=S), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN, OR<sup>5</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R<sup>5</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

A<sup>2</sup> представляет собой R<sup>6a</sup> или A<sup>2a</sup>,

R<sup>6a</sup> представляет собой OR<sup>6a1</sup>, SR<sup>6a1</sup>, N(R<sup>6a1</sup>R<sup>6a2</sup>), C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил или C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR<sup>6a3</sup> и A<sup>2a</sup>, где заместители являются одинаковыми или различными,

R<sup>6a1</sup>, R<sup>6a2</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и A<sup>2a</sup>, где C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR<sup>6a3</sup> и A<sup>2a</sup>, где заместители являются одинаковыми или различными,

R<sup>6a3</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил, где C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

A<sup>2a</sup> представляет собой фенил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A<sup>2a</sup> необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой R<sup>6b</sup>, OH, OR<sup>6b</sup>, галоген или CN, где R<sup>6b</sup> представляет собой циклопропил, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил или C<sub>2-6</sub> алкинил, и где R<sup>6b</sup> необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или

два R<sup>6</sup> соединены с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца A<sup>2b</sup>,

$A^{2b}$  представляет собой фенил или 3-7-ми членный гетероциклил, где  $A^{2b}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$R^1$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, предпочтительно H, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$R^2$  представляет собой H, F или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

$R^3$  представляет собой  $A^3$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $R^8$ , которые являются одинаковыми или различными, или

$R^2$  и  $R^3$  соединены с образованием вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, кольца  $A^{3a}$ , где  $A^{3a}$  представляет собой 7-12-ти членный гетеробифенил, где 7-12-ти членный гетеробифенил необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными,

$R^{2a}$  представляет собой H или F, предпочтительно H,

каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^9$ ,  $OR^9$ ,  $C(O)R^9$ ,  $C(O)N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)_2R^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ,  $SR^9$ ,  $N(R^9R^{9a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^9$ ,  $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ,  $N(R^9)SO_2R^{9a}$ ,  $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ,  $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ,  $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ,  $OC(O)N(R^9R^{9a})$  или  $A^3$ ,

$R^9$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или одним OH, или одним  $OC_{1-4}$  алкил, или одним  $A^3$ ,

каждый  $A^3$  независимо представляет собой фенил, нафтил, 3-7-ми членный гетероциклил или 7-12-ти членный гетеробифенил, где  $A^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)_2R^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ,  $SR^{11}$ ,  $N(R^{11}R^{11a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ,  $N(R^{11})SO_2R^{11a}$ ,  $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ,  $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ,  $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ,  $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ , оксо (=O), где кольцо является по

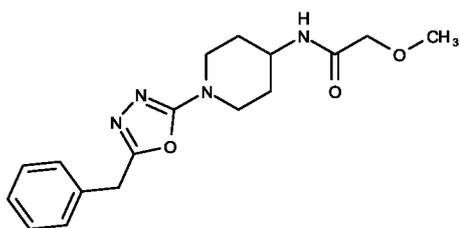
меньшей мере частично насыщенным, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил или C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими R<sup>12</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

R<sup>11</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила, где C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

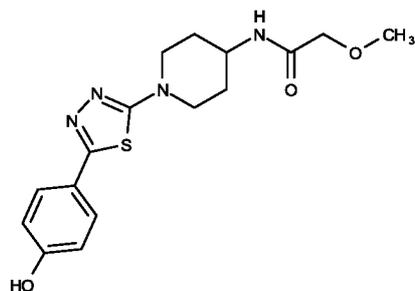
каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, C(O)R<sup>13</sup>, C(O)N(R<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>), S(O)N(R<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, S(O)R<sup>13</sup>, N(R<sup>13</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>), SR<sup>13</sup>, N(R<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>), NO<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>13</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)R<sup>13a</sup>, N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>13a</sup>, N(R<sup>13</sup>)S(O)R<sup>13a</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)N(R<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>), N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>13a</sup> или OC(O)N(R<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>),

R<sup>13</sup>, R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила, где C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

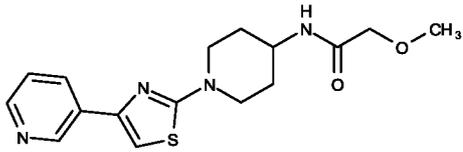
Соединение, не ограниченное применением в качестве лекарственного средства, как определено выше, с предпочтениями, как определено ниже, и его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер также входят в объем настоящего изобретения при условии, что следующие соединения или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер исключены:



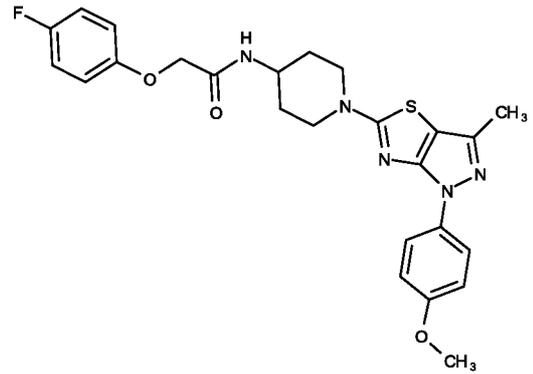
CAS 2249353-57-7,



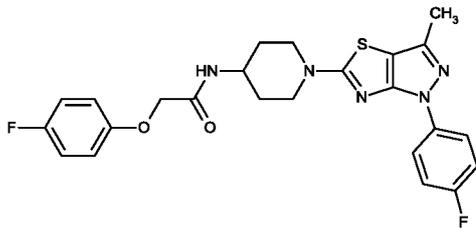
CAS 2178343-25-2,



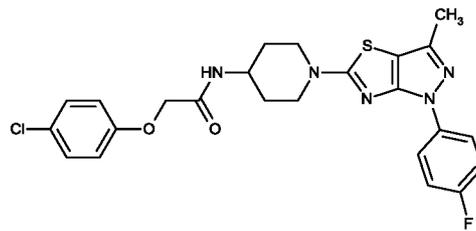
CAS 1787882-10-3,



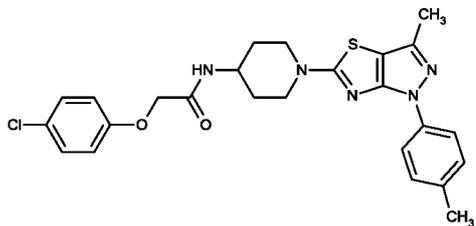
CAS 1359473-07-6,



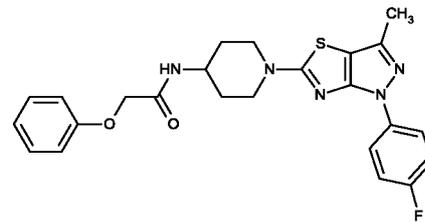
CAS 1359350-08-5,



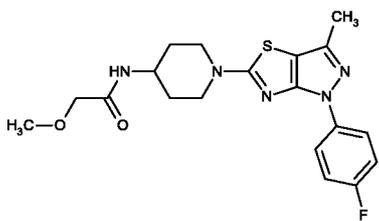
CAS 1359344-31-2,



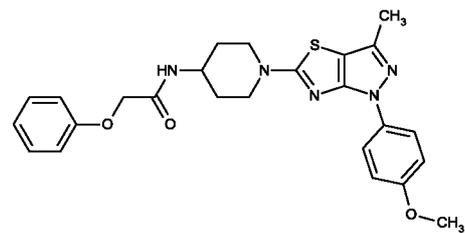
CAS 1359336-90-5,



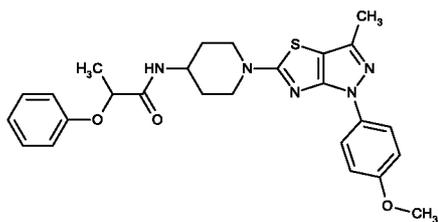
CAS 1359336-66-5,



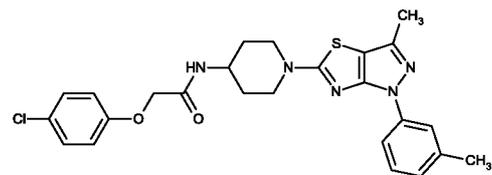
CAS 1359336-61-0,



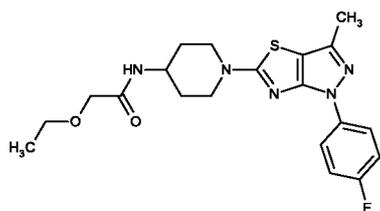
CAS 1359336-44-9,



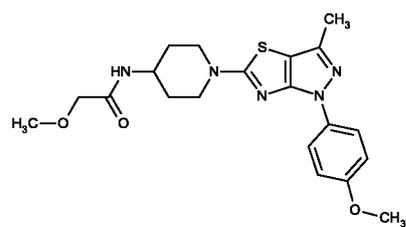
CAS 1359336-20-1,



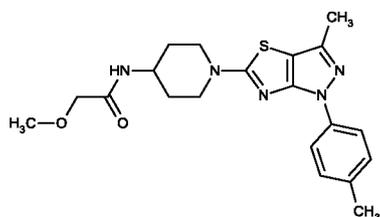
CAS 1359333-46-2,



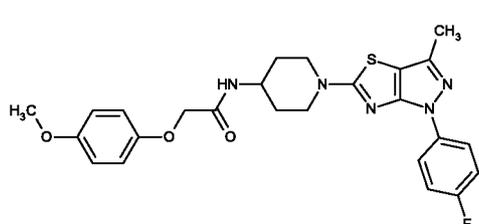
CAS 1359332-65-2,



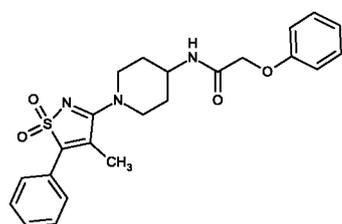
CAS 1359332-51-6



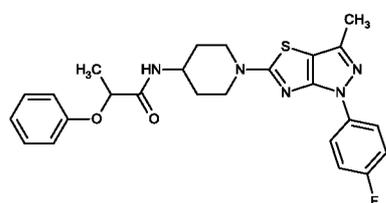
CAS 1359302-83-2,



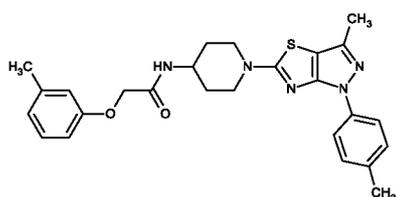
CAS 1358827-44-7,



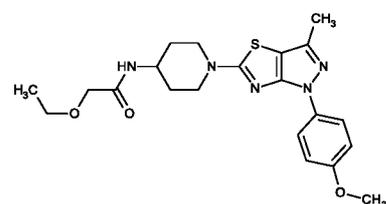
CAS 1358394-09-8,



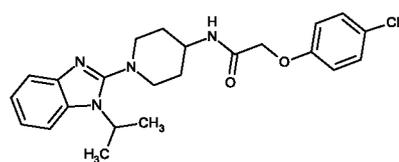
CAS 1358197-91-7,



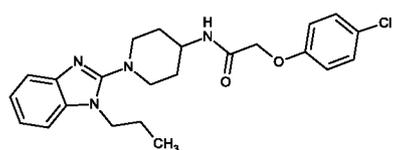
CAS 1358024-48-2,



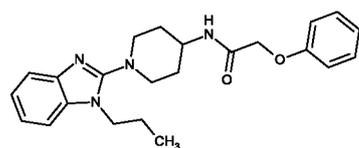
CAS 1357895-59-0,



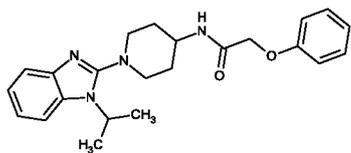
CAS 1081373-74-1,



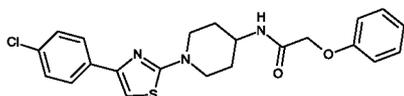
CAS 1081355-27-2,



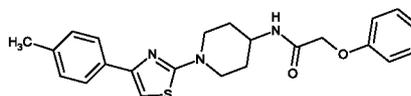
CAS 1048794-79-1,



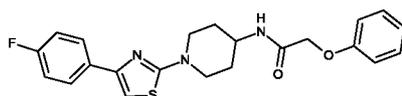
CAS 1048794-49-5,



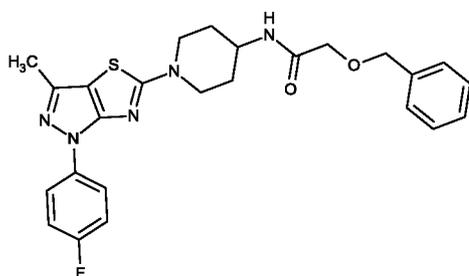
CAS 878694-03-2,



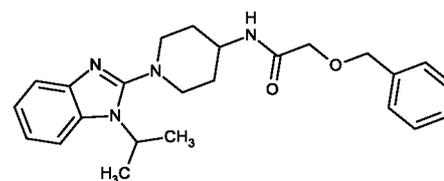
CAS 878693-99-3,



CAS 878693-72-2,



CAS 1358737-82-2 и



CAS 1047557-93-6.

Исключенные соединения представляют собой коммерческие соединения без указания использования.

В случае, если переменная или заместитель могут быть выбраны из группы различных вариантов, и такая переменная или заместитель встречается более одного раза, соответствующие варианты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящего изобретения термины используются следующим образом:

Термин «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Обычно, но не ограничиваясь этим, «один или несколько заместителей» означает один, два или три, предпочтительно один или два заместителя и более предпочтительно один заместитель. Обычно эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

«Алкил» означает линейную или разветвленную углеводородную цепь. Каждый водород алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкенил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Каждый водород алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкинил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Каждый водород алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C<sub>1-4</sub> алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-4 атома углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил или, например, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, когда два фрагмента молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C<sub>1-4</sub> алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее. Термин «C<sub>1-3</sub> алкил» определяется соответствующим образом.

«C<sub>1-6</sub> алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: C<sub>1-4</sub> алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или, например, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, когда две части молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C<sub>1-6</sub> алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C<sub>2-6</sub> алкенил» означает алкенильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, или, например, -CH=CH-, когда две части молекулы связаны алкенильной группой. Каждый водород C<sub>2-6</sub> алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C<sub>2-6</sub> алкинил» означает алкинильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: -C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, или, например, -C≡C-, когда две части молекулы связаны алкинильной группой. Каждый водород C<sub>2-6</sub> алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C<sub>3-7</sub> циклоалкил» или «C<sub>3-7</sub> циклоалкильное кольцо» означает циклическую алкильную цепь, содержащую 3-7 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил. Предпочтительно циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. Каждый водород циклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь. Термин «C<sub>3-5</sub> циклоалкил» или «C<sub>3-5</sub> циклоалкильное кольцо» имеет соответствующее определение.

«C<sub>5</sub>-циклоалкилен» относится к двухвалентному циклоалкилу с пятью атомами углерода, т.е. двухвалентному циклопентильному кольцу.

«C<sub>5</sub>-циклоалкенилен» относится к двухвалентному циклоалкенилену, т.е. двухвалентному циклопентену или циклопентадиену.

«C<sub>12</sub> бициклоалкил» или «C<sub>4-12</sub> бициклоалкильное кольцо» означает бициклическую конденсированную, мостиковую или спироалкильную цепь, содержащую от 4 до 12 атомов углерода, например, гексагидроиндан, октагидропентален, бицикл[2.2.1]гептан или спиро(3.2)гексан. Каждый водород бициклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Обычно предпочтительно, чтобы галоген представлял собой фтор или хлор.

«3-7-членный гетероциклил» или «3-7-членный гетероцикл» означает кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами в кольце, которое может содержать максимальное количество двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое полностью, частично насыщено или ненасыщено), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 4 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-), кислорода и азот (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 3-7-членного гетероцикла являются азиридин, азетидин, оксетан, тиетан, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиadiaзол, тиadiaзолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиазин, пиримидин, пиперазин, трилинеридин, тетразолморфолин, пиперидин, триазолидин, тетразолидин, diaзепан, азапин или гомопиперазин. Термин «5 – 6-ти членный гетероциклил » или «5-6-ти членный гетероцикл» имеет соответствующее определение и включает гетероцикл с 5-6 членами. Термин «5-ти членный гетероциклил» или «5-ти членный гетероцикл» определяется соответствующим образом и включает 5-ти членный ароматический гетероциклил или гетероцикл.

Термин “содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл” относится к двухвалентному 5-ти членному гетероциклу, в котором по меньшей мере один из пяти атомов в кольце представляет собой атом азота, и в котором кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или атом азота.

«Насыщенный 4-7-ми членный гетероциклил» или «насыщенный 4-7-ми членный гетероцикл» означает полностью насыщенный «4-7-ми членный гетероциклил» или «4-7-ми членный гетероцикл».

«4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» или «4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «4-7-членный гетероцикл» или «4-7-членный гетероцикл».

«5-6-ти членный ароматический гетероцикл» или «5-6-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила или бензола, где по крайней мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, триазин.

«5-ти членный ароматический гетероцикл» или «5-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол.

«7-12-ти членный гетеробиицикл» или «7-12-ти членный гетеробиицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 атомами в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце является общим для обоих колец и который может содержать до максимального количества двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью, частично или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 7-12-ти членного гетеробиицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, тетрагидрохинолин, тетрагидрохинолин, тетрагидрохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 7-12-членный гетеробиицикл также включает спироструктуры из двух колец, такие как 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил или 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил или мостиковые гетероциклы, такие как 8-азабицикло[3.2.1]октан или 2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ил или 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан.

«Насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил» или «насыщенный 7-12-ти членный гетеробицикл» означает полностью насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил или 7-12-членный гетеробицикл.

«7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробициклил» или «7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробицикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «7-12-ти членный гетеробициклил» или «7-12-ти членный гетеробицикл».

«9-11-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-11-ти членный ароматический гетеробицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец, где по крайней мере одно кольцо является ароматическим, и где гетероциклическая система колец имеет от 9 до 11 атомов в кольце, где два атома в кольце общие для обоих колец и которые могут содержать максимальное количество двойных связей (полностью или частично ароматических), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ) и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 9-11-ти членного ароматического гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, пурин или птеридин. Термины «9-10-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-10-ти членный ароматический гетеробицикл» имеют соответствующее определение.

«7-12-ти членный гетеробициклен» относится к двухвалентному 7-12-ти членному гетеробициклу.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие соединения, в которых один или несколько содержащихся в них остатков имеют значения, указанные ниже, при этом все комбинации определений предпочтительных заместителей являются предметом настоящего изобретения. Что касается всех предпочтительных соединений формулы (I), настоящее изобретение также включает все таутомерные и стереоизомерные формы и их смеси во всех соотношениях и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения заместители, упомянутые ниже, независимо друг от друга имеют следующее значение. Следовательно, один или несколько из этих заместителей могут иметь предпочтительные или более предпочтительные значения, указанные ниже.

Предпочтительно,  $X^1$  представляет собой СН.

Предпочтительно,  $X^{1a}$  представляет собой простую ковалентную связь,  $\text{CH}(\text{R}^{a3})$  или  $\text{CH}(\text{R}^{a3})\text{CH}_2$ , более предпочтительно,  $\text{CH}(\text{R}^{a3})$  или  $\text{CH}(\text{R}^{a3})\text{CH}_2$ , даже более предпочтительно  $\text{CH}(\text{R}^{a3})$ .

Предпочтительно,  $\text{R}^{a1}, \text{R}^{a2}, \text{R}^{a3}, \text{R}^{a4}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{a6}$  представляют собой Н, или  $\text{R}^{a1}$  представляет собой ОН, и  $\text{R}^{a2}, \text{R}^{a3}, \text{R}^{a4}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{a6}$  представляют собой Н, или  $\text{R}^{a1}, \text{R}^{a3}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{a6}$  представляют собой Н и  $\text{R}^{a2}$  и  $\text{R}^{a4}$  образуют метиленовую группу, или  $\text{R}^{a1}$  и  $\text{R}^{a2}$  образуют ковалентную простую связь и  $\text{R}^{a3}, \text{R}^{a4}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{a6}$  представляют собой Н, более предпочтительно  $\text{R}^{a1}, \text{R}^{a2}, \text{R}^{a3}, \text{R}^{a4}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{a6}$  представляют собой Н.

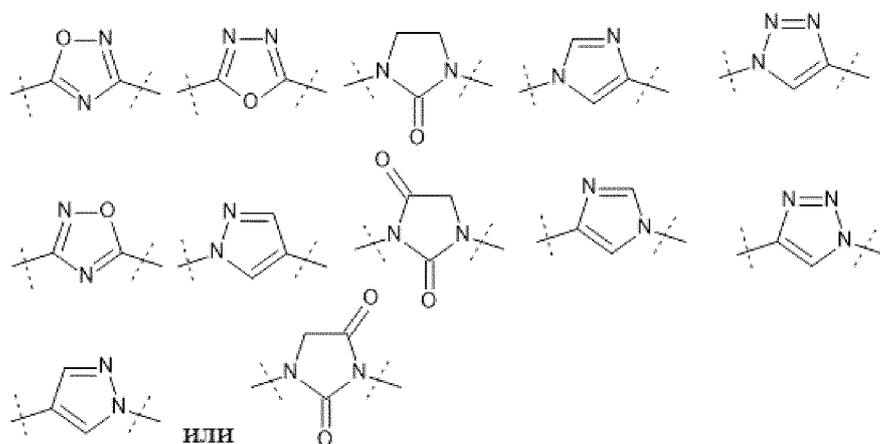
Предпочтительно,  $\text{A}^1$  представляет собой содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл, и  $\text{A}^1$  необязательно замещен одним или несколькими  $\text{R}^4$ , которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно,  $\text{A}^1$  представляет собой содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл выбранный из группы бивалентных гетероциклов, состоящих из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, предпочтительно оксадиазол, и где  $\text{A}^1$  необязательно замещен одним или несколькими  $\text{R}^4$ , которые являются одинаковыми или различными.

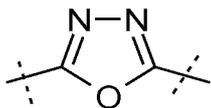
Предпочтительно,  $\text{A}^1$  является незамещенным или замещен одним или двумя  $\text{R}^4$ , которые являются одинаковыми или различными, более предпочтительно  $\text{A}^1$  является незамещенным.

Предпочтительно,  $\text{R}^4$  представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, или метил.

Предпочтительно,  $\text{A}^1$  представляет собой



Более предпочтительно,  $\text{A}^1$  представляет собой



Согласно одному варианту осуществления  $A^2$  представляет собой  $R^{6a}$ .

Предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой  $OR^{6a1}$ .

$R^{6a1}$  предпочтительно представляет собой  $A^{2a}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним  $A^{2a}$  и/или одним  $OR^{6a3}$ . Более предпочтительно  $R^{6a1}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F и/или одним  $OR^{6a3}$ .

Предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним  $A^{2a}$  и/или  $OR^{6a3}$ . Более предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним  $OR^{6a3}$ .

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления  $R^{6a1}$  является незамещенным  $C_{4-6}$  алкил, более предпочтительно 3-метилбут-1ил или н-бутил. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления  $R^{6a1}$  представляет собой  $C_{2-6}$  алкил, замещенный одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, более предпочтительно  $R^{6a1}$  представляет собой 3,3,3-трифторпропил, 2-метил-3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбут-2-ил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 3,3-дифторбутил или 3,3,3-трифторбутил.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления  $R^{6a1}$  представляет собой  $A^{2a}$ ,  $CH_2A^{2a}$ ,  $CH_2CH_2A^{2a}$ , где  $A^{2a}$  является незамещенным или замещенный одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора.

Предпочтительно,  $R^{6a2}$  представляет собой H.

Предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой  $OC_{1-4}$  алкил,  $OC_{1-4}$  алкил- $OC_{1-4}$  алкил, где каждый  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен от одного до трех F или  $OCH_2A^{2a}$ .

Согласно другому варианту осуществления  $A^2$  представляет собой  $A^{2a}$ .

Предпочтительно,  $A^{2a}$  представляет собой фенил или 5-6-ти членный ароматический гетероцикл, предпочтительно пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил, и где  $A^{2a}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^6$ , которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно,  $A^{2a}$  замещен одним или двумя  $R^6$ , которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, каждый  $R^6$  независимо представляет собой F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  или циклопропил.

Предпочтительно,  $R^2$  представляет собой H.

Предпочтительно,  $R^3$  представляет собой  $A^3$ .

Предпочтительно,  $A^3$  представляет собой фенил, пиридил, пирозинил или пиримидазил и где  $A^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно,  $A^3$  замещен одним или двумя  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно,  $R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, где кольцо необязательно замещено одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно кольцо замещено одним или двумя  $R^{10}$ .

Предпочтительно,  $R^{10}$  независимо представляет собой F, Cl,  $CF_3$ ,  $CH=O$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_3$ .

Соединения формулы (I), в которых некоторые или все вышеупомянутые группы имеют предпочтительные или более предпочтительные значения, также являются объектом настоящего изобретения.

Предпочтительные конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из

2-(4-хлор-3-фторофеноксид)-*N*-{1-[5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида,

2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофеноксид)-*N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофеноксид)-*N*-[1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-пиперидил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофеноксид)-*N*-{1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофеноксид)-*N*-[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-{4-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил}ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-[(3*S*,4*S*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-[(4*S*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-[(4*R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамида,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-(1-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамида или

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-(1-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамида.

Там, где может иметь место таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений формулы (I), отдельные формы, такие как, например, кето- и енольная формы, охватываются по отдельности и вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое относится к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, цис/транс-изомеры, конформеры и т.п.

В частности, когда энантиомерные или диастереомерные формы присущи соединению согласно формуле (I), каждая чистая форма отдельно и любая смесь по меньшей мере двух чистых форм в любом соотношении охватывается формулой (I) и является объектом настоящего изобретения.

Меченые изотопами соединения формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Способы изотопного мечения известны в данной области техники. Предпочтительными изотопами являются изотопы элементов H, C, N, O и S. Сольваты и гидраты соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения.

При желании изомеры можно разделить способами, хорошо известными в данной области, например жидкостной хроматографией. То же самое относится к энантиомерам с использованием, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены путем превращения их в диастереомеры, т.е. сочетанием с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующим разделением полученных

диастереомеров и отщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов, реагентов и/или катализаторов.

В случае, если соединения формулы (I) содержат одну или несколько кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формулы (I), которые содержат кислотные группы, могут быть использованы согласно настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или в виде солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединения формулы (I), которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. группы, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут использоваться согласно настоящему изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфокислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения формулы (I) одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, кроме упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли формулы (I) могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области техники, такими как, например, контактирование их с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но могут быть

использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Как показано ниже, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для модулирования пути интегрированного ответа на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2 $\alpha$ ) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2 $\alpha$  вместе с eIF2 $\beta$  и eIF2 $\gamma$  образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA<sub>i</sub>, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'-AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5' (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности

ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5' и инициируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK<sup>-/-</sup> эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, xh активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2гамма, которая нарушает

комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодиетрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышинной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или в форме сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров для применения для лечения указанных в настоящем документе заболеваний или нарушений.

Таким образом, аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства, как указано выше.

Описанный терапевтический способ можно применять у млекопитающих, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, кролики, обезьяны и люди. Предпочтительно пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении,

одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению.

Заболевания или нарушения включают без ограничения лейкодистрофии, синдром умственной отсталости, нейродегенеративные заболевания и нарушения, неопластические заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболические заболевания, заболевания глаз, а также заболевания, выбранные из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта, невропатической боли.

### Лейкодистрофии

Примеры лейкодистрофий включают, но не ограничиваются ими, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) и детскую атаксию с

гипомиелинизацией ЦНС (например, связанную с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2).

#### Синдром умственной отсталости

Умственная отсталость, в частности, относится к состоянию, при котором человек имеет определенные ограничения в интеллектуальных функциях, таких как общение, забота о себе и/или нарушения социальных навыков. Синдромы умственной отсталости включают, но не ограничиваются ими, состояния умственной отсталости, связанные с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2

#### Нейродегенеративные заболевания/нарушения

Примеры нейродегенеративных заболеваний и нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Александра, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию, телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, Куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия типа 3), рассеянный склероз, мультисистемную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спинно-мозжечковую атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, спинную сухотку и таупатии.

В частности, нейродегенеративное заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

#### Неопластические заболевания

Неопластическое заболевание можно понимать в самом широком смысле как любую ткань, возникающую в результате неконтролируемого роста клеток. Во многих случаях

новообразование приводит как минимум к объемным тканевым образованиям, необязательно иннервируемым кровеносными сосудами. Оно может включать или не включать образование одного или нескольких метастазов/метастаз. Неопластическим заболеванием согласно настоящему изобретению может быть любое новообразование, классифицированное классы как C00-D48 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

Например, неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению может включать наличие одного или нескольких злокачественных новообразований (опухолей) (классы C00-C97 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких новообразований *in situ* (классы D00-D09 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких доброкачественных новообразований (классы D10-D36 по ICD-10), или может включать наличие одного или нескольких новообразования неопределенного или неизвестного происхождения (классы D37-D48 по ICD-10). Предпочтительно неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению относится к наличию одного или нескольких злокачественных новообразований, т.е. является злокачественной неоплазией (классы C00-C97 по ICD-10).

В более предпочтительном варианте неопластическое заболевание представляет собой рак.

Рак можно понимать в самом широком смысле как любое злокачественное неопластическое заболевание, т.е. наличие одного или нескольких злокачественных новообразований у пациента. Рак может быть солидным или гематологическим злокачественным новообразованием. В данном документе рассматриваются без ограничения лейкомия, лимфома, карциномы и саркомы.

В частности, в настоящее изобретение включены неопластические заболевания, такие как рак, характеризующиеся повышенной экспрессией маркеров ISR.

Типичные виды рака включают, но не ограничиваются ими, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак поджелудочной железы, рак головного мозга (например, мультиформную глиобластому, глиому), рак молочной железы (например, ER-положительный, ER-отрицательный, устойчивый к химиотерапии, устойчивый к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, протоковая карцинома, дольковая карцинома, первичная, метастатическая), рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки, рак легких (например, немелкоклеточная карцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, аденокарцинома,

крупноклеточная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карциноид, саркома), рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак костей, рак желудка, рак предстательной железы и рак кожи (например, меланома).

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, миелому, лейкемию, мезотелиому и саркому.

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественный карциноид мочевыводящих путей, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Педжета соска, опухоли Филлода, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы и рак звездчатых клеток печени.

Примеры лейкозов включают, но не ограничиваются ими, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, бластноклеточный лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркомоклеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидно-гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмноклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз.

Типичные саркомы включают, но не ограничиваются ими, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому

Абемети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Калоши, саркому Купферовской клетки, злокачественную гемангиому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Роуса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиоэктозическую саркома.

Примеры меланом включают, но без ограничения к этому, меланому из лентигиноза конечностей, амеланотическую меланому, доброкачественную юношескую меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, юношескую меланому, злокачественную меланому лентиго, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому и поверхностно распространенную меланому.

Примеры карцином включают, но без ограничения к этому, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидно-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхиоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидный рак, угревидный рак, карциному туловища, решетчатовидную карциному, карциному en cuirasse, карциному кожи, цилиндрическую карциному, цилиндроклеточную карциному, протоковую карциному, рак протоков, карциному твердой мозговой оболочки, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, внеязвенную карциному, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоклеточную карциному, карциному Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному in situ, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному

Кромпечера, клеточную карциному Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, лентикулярный рак, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, медуллярный рак, меланотическую карциному, карциному *molle*, муцинозная карцинома, карцинома *micragum*, мукоцеллюлярная карцинома, мукоэпидермоидальную карциному, карциному слизистой оболочки, рак слизистой оболочки, миксоматозную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеонидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, колюче-клеточную карциному, пульпозную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркомоподобный рак, карциномуслизистой оболочки носовой полости, скиррозную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретеночлеточную карциному, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, струнную карциному, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктодный рак, переходно-клеточную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

#### Инфекционные заболевания

Примеры включают, но не ограничиваются, инфекции, вызванные вирусами (такие как инфекции ВИЧ-1: вирус иммунодефицита человека типа 1; IAV: вирус гриппа А; HCV: вирус гепатита С; DENV: вирус денге; ASFV: африканская чума свиней; EBV: вирус Эпштейна-Барра; HSV1: вирус простого герпеса 1; CHIKV: вирус чикунгуньи; HCMV: цитомегаловирус человека; SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) и инфекции, вызванные бактериями (такими как *Legionella*, *Brucella*, *Simkania*, *Chlamydia*, *Helicobacter* и *Campylobacter*).

#### Воспалительные заболевания

Примеры воспалительных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, послеоперационную когнитивную дисфункцию (снижение когнитивной функции после операции), черепно-мозговую травму, артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), миастению юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре,

энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатия Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, вульгарные угри, глютеновую болезнь, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание органов малого таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз и атопический дерматит.

### Заболевания опорно-двигательного аппарата

Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата включают без ограничения мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фрейдриха, нарушение атрофии мышц (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, заболевание двигательных нейронов, запястный синдром, эпикондилит, тендинит, боль в спине, мышечную боль, болезненность мышц, синдром повторяющегося напряжения и паралич.

### Метаболические заболевания

Примеры метаболических заболеваний включают, но не ограничиваются ими, диабет (в частности, диабет типа II), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), болезнь Ниманна-Пика, фиброз печени, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. болезни, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурия, пролиферативная ретинопатия и болезнь Кернса-Сейра.

### Заболевания глаз

Примеры заболеваний глаз включают, но не ограничиваются ими, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзионном или воспалительном заболевании сосудов сетчатки, таком как рубеоз радужной оболочки, неоваскулярная глаукома, птеригиум, васкуляризованная глаукома, фильтрующие пузырьки, конъюнктивальная папиллома; хориоидальную неоваскуляризацию, такую как неоваскулярная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), миопию, предшествующий увеит, травматический или идиопатический; макулярный отек, такой как послеоперационный макулярный отек, макулярный отек, вторичный по отношению к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидеи, макулярный отек, вторичный по отношению к диабету, и макулярный отек,

вторичный по отношению к ретиноваскулярному окклюзионному заболеванию (т.е. окклюзии ветвей и центральной вены сетчатки); неоваскуляризацию сетчатки из-за диабета, такую как окклюзия вен сетчатки, увеит, глазной ишемический синдром вследствие заболевания сонных артерий, окклюзию офтальмологических артерий или артерий сетчатки, серповидно-клеточную ретинопатию, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатию недоношенных или болезнь Ила; и генетические нарушения, такие как синдром фон Хиппеля-Линдау.

#### Другие болезни

Другие заболевания включают, но не ограничиваются ими, фиброз органов (например, фиброз печени, фиброз легких или фиброз почек), хронические и острые заболевания печени (такие как жировая болезнь печени или стеатоз печени), хронические и острые заболевания легких, хронические и острые заболевания почек, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, атеросклероз, повреждение спинного мозга, ишемический инсульт и невропатическую боль.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

Предпочтительно одно или более биологически активных соединений являются модуляторами пути интегрированного ответа на стресс, отличными от соединений формулы (I).

«Фармацевтическая композиция» означает один или несколько активных ингредиентов и один или несколько инертных ингредиентов, составляющих носитель, а также любой продукт, полученный прямо или косвенно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных соединений в качестве активных ингредиентов, таких

как смесь соединений формулы (I) в композиции или другие модуляторы пути интегрированного ответа на стресс.

Активные ингредиенты могут быть включены в одну или несколько различных фармацевтических композиций (комбинация фармацевтических композиций).

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты.

Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), легочного (назальная или буккальная ингаляция) или назального введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от характера и тяжести состояния, подвергаемого лечению, и от природы активного ингредиента. Они могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

При практическом применении соединения формулы (I) могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными способами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, *например*, пероральный или парентеральный (включая внутривенный). При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную стандартную лекарственную форму для перорального применения, и в этом случае, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях может, конечно,

варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы единицы дозы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена эффективная доза. Активные соединения можно также вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для изменения физической формы дозированной формы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения формулы (I) можно также вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем. Он должен быть стабильным в условиях производства и хранения и должен быть защищен от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (*например*, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий способ

введения. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения формулы (I) вводят перорально.

Эффективная доза используемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого лечению, и тяжести состояния, подлежащего лечению. Такая доза может быть легко определена специалистом в данной области техники.

Исходные материалы для синтеза предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть приобретены из коммерчески доступных источников, таких как Array, Sigma Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, ABCR, или могут быть синтезированы специалистом в данной области с использованием известных способов.

В общем, для получения соединений согласно настоящему изобретению применимо несколько способов. В некоторых случаях можно комбинировать различные стратегии. Можно использовать последовательные или сходящиеся пути. Примеры синтетических путей описаны ниже.

## **Примеры**

### **I Химический синтез**

#### Экспериментальные методики:

Используются следующие сокращения и акронимы:

ACN	Ацетонитрил
AgSO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	трифторметансульфонат серебра
aq	водный
ВОР реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
солевой раствор	насыщенный раствор NaCl в воде
CDI	кабонилдиимидазол
CV	объем колонки
δ	химические сдвиги в частях на миллион
DCM	дихлорметан
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	дейтерированный диметилсульфоксид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид

ESI+	режим положительной ионизации
ESI-	режим отрицательной ионизации
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый простой эфир
ч	час (часы)
H <sub>2</sub>	атмосфера водорода
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5- b]пиридин-1-ия-3-оксид гексафторфосфаты
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>J</i>	константа связывания ЯМР
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
KF	фторид калия
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
мл	миллилитр (миллилитры)
мин	минуты
N <sub>2</sub>	атмосфера азота
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на углеводе
r. t.	комнатная температура
RT	время удерживания
satd	насыщенный
TBAHS	тетрабутиламмония гидросульфат
TЗР	ангидрид пропилфосфоновой кислоты
TBME	<i>трет</i> -бутил-метилвый простой эфир
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMS-CF <sub>3</sub>	(трифторметил)триметилсилан
TsCl	тозилхлорид

Selectfluor 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октан;  
дитетрафторборат.

### **Условия ЯМР**

Если не указано иное, спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали при 500 МГц или 400 МГц либо на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц, либо на спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц, соответственно. Химические сдвиги,  $\delta$ , указаны в частях на миллион (ppm) и относятся к пику остаточного растворителя. Для обозначения кратности и общего назначения используются следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), ddd (дублет дублетов дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет квартетов), hept (гептет), m (мультиплет), pent (пентет), td (триплет дублетов), qd (квартет дублетов), app. (кажущийся) и br. (широкий). Константы связывания  $J$  указаны с точностью до 0,1 Гц.

### **Аналитические условия LCMS следующие:**

#### **Система 1 (S1): СПОСОБ КИСЛОТНОЙ ИРС**

Аналитическая ВЭЖХ-МС S1 выполняли на системах Shimadzu LCMS-2010EV с использованием колонок Kinetex Core shell C18 с обращенной фазой (2,1 мм x 50 мм, 5 мкм; температура: 40 °С) и градиентом 5-100% В (А= 0,1% муравьиной кислоты в  $\text{H}_2\text{O}$ ; В = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A. Масс-спектры получали в диапазоне  $m/z$  от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в секунду с использованием LCMS2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort

#### **Система 2 (S2): СПОСОБ КИСЛОТНОЙ ИРС (MSQ2 и MSQ4):**

Аналитический анализ S2 проводили на колонке Waters Acquity uPLC system: Waters UPLC® CSHTM C18 2,1 x 100 мм, 1,7 мкм; элюент А: вода + 0,1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0,1 об.% муравьиной кислоты; градиент: 0 – 1,1 мин 5 – 100 % В, 1,1 – 1,35 мин 100 % В, 1,35 – 1,4 мин 100 – 5 % В, 1,4 – 1,5 мин 5 % В; поток 0,9 мл/мин; объем инъекции 2 мкл; температура: 40 °С; УФ-сканирование: 215 нм; PDA Диапазон спектра: 200-400 нм, шаг: 1 нм; Настройки сигнала MSD - положение сканирования: 150-850.

Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

### **Система 3 (S3): ОСНОВНЫЙ СПОСОБ ІРС:**

Колонка: Waters UPLC® ВЕНТМ С18 2,1 x 30 мм, 1,7 мкм; элюент А: 2 мМ бикарбонат аммония, забуференный до рН 10, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 – 0,75 мин 5 – 100 % В, 0,75 – 0,85 мин 100 % В, 0,85 – 0,9 мин 100 – 5 % В, 0,9 – 1,0 мин 5 % В; поток 1 мл/мин; объем инъекции 2 мкл; температура: 40 °С; УФ-сканирование: 215 нм; Диапазон спектра PDA: 200-400нм шаг: 1нм; Настройки сигнала MSD - положение сканирования: 100-1000. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

### **Система 4 (S4): КИСЛОТНЫЙ ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ СПОСОБ (MSQ1 и MSQ2):**

Аналитические S4 были выполнены на системе uPLC Waters Acquity с детекторами Waters PDA и ELS с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40 °С) и градиента 5-100% В ( А = 0,1% муравьиной кислоты в Н<sub>2</sub>О; В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин с инъекционным раствором 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 5 сканирований в секунду с использованием Waters SQD. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

### **Система 5 (S5): КИСЛОТНЫЙ ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ СПОСОБ (Shimadzu)**

5% растворитель В в течение 1 мин, а затем линейный градиент 5-100% растворитель В в течение 5,5 мин + 2,5 мин 100% растворитель В при скорости потока 1,0 мл/мин. Колонка ATLANTIS dC18 (50 x 3,0 мм). Растворитель А = 0,1% муравьиной кислоты в Н<sub>2</sub>О, растворитель В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

### **Система 6 (S6): ОСНОВНЫЙ ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ СПОСОБ**

Аналитические ВЭЖХ-МС METCR1603 выполняли на системе Agilent G1312A с детектором Waters 2996 PDA и детектором Waters 2420 ELS с использованием колонки Phenomenex Gemini-NX C18 (2,0 x 100 мм, колонка 3 мкм; температура: 40 °С) и градиента 5-100% (А = 2 мМ бикарбоната аммония, забуференный до рН 10; В = АСN) в течение 5,5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин с объемом инъекции 3 мкл и скоростью потока 0,6 мл/мин.

УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity. Масс-спектры получали в диапазоне  $m/z$  от 150 до 850 при частоте дискретизации 5 сканирований в секунду с использованием масс-детектора Waters ZQ. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

**Способы очистки следующие:**

**Способ 1: КИСЛОТНЫЙ РАННИЙ СПОСОБ**

Очистку с помощью препаративной ЖХ (кислый pH, способ раннего элюирования) проводили на ЖХ-системе Gilson с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 10 мкм; температура: r.t.) и градиента 10-95% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в  $H_2O$ ; В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

**Способ 2: КИСЛОТНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ СПОСОБ**

Очистку с помощью препаративной ЖХ (кислый pH, стандартный способ элюирования) проводили на системе ЖХ Gilson с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 10 мм, 10 мкм; температура: r.t.) и градиента 30–95% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде; В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

**Способ 3: ОСНОВНОЙ РАННИЙ СПОСОБ**

Устройство: насос: Gilson 331 и 332; автоматический инжектор: Gilson GX281; УФ-детектор: Gilson 159; коллектор: Gilson GX281 или насос: Gilson 333 и 334; автоматический инжектор: Gilson GX281; УФ-детектор: Gilson 155; коллектор: Gilson GX281; Колонка: Waters Xbridge C18 30 x 100 мм, 10 мкм; элюент А: вода + 0,2 об.% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил + 0,2 об.% гидроксида аммония; градиент: 0 – 0,8 мин 10 % В, 0,8 – 14,5 мин 10 – 95 % В, 14,5 – 16,7 мин 95 % В; поток 40 мл/мин; объем инъекции 1500 мкл; температура: 25 °С; УФ сканирование: 215 нм.

**Способ 4: ОСНОВНОЙ СТАНДАРТНЫЙ СПОСОБ**

Устройство: насос: Gilson 331 и 332; автоматический инжектор: Gilson GX281; УФ-детектор: Gilson 159; коллектор: Gilson GX281 или насос: Gilson 333 и 334; автоматический инжектор: Gilson GX281; УФ-детектор: Gilson 155; коллектор: Gilson GX281; Колонка: Waters Xbridge C18 30 x 100 мм, 10 мкм; элюент А: вода + 0,2 об.% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил + 0,2 об.% гидроксида аммония; градиент: 0 - 1,1 мин 30% В, 1,1 -

10,05 мин 30 - 95% В, 10,05 - 11,5 мин 95% В; поток 40 мл/мин; объем инъекции 1500 мкл; температура: 25 °С; УФ сканирование: 215 нм.

**Способ 5: Хроматография с обращенной фазой с кислым рН, стандартный способ элюирования.**

Очистку способом FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислый рН, стандартный способ элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в Н<sub>2</sub>О; В = 0,1% муравьиная кислота в АСN) более 1,7 CV, затем 10-100% В более 19,5 CV и 100% В для 2 CV.

**Способы хирального разделения:**

**Способ С1**

Способ очистки = 15% IPA: 85% гептан; Chiralcel OD-H, 20 × 250 мм, 5 мкм при 18 мл/мин. Разбавитель образца: MeOH, ACN.

**Способ С2**

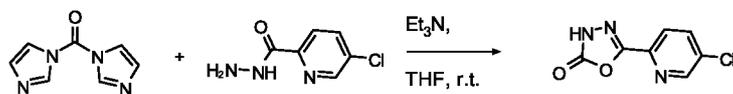
Способ очистки = этанол с целлюлозой-4, колонка 21,2 × 250 мм, 5 мкм, 9 мл/мин. Разбавитель образца: EtOH, MeOH.

**Общий синтез:**

Все соединения были синтезированы с чистотой > 95%, если не указано иное.

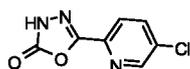
2-(4-Хлорфенил)-5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол получали согласно литературной ссылке Ger. Offen. (1992), DE 4033412 A1.

**Схема синтеза 1**



промежуточное соединение 1

**Промежуточное соединение 1: 5-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-он**

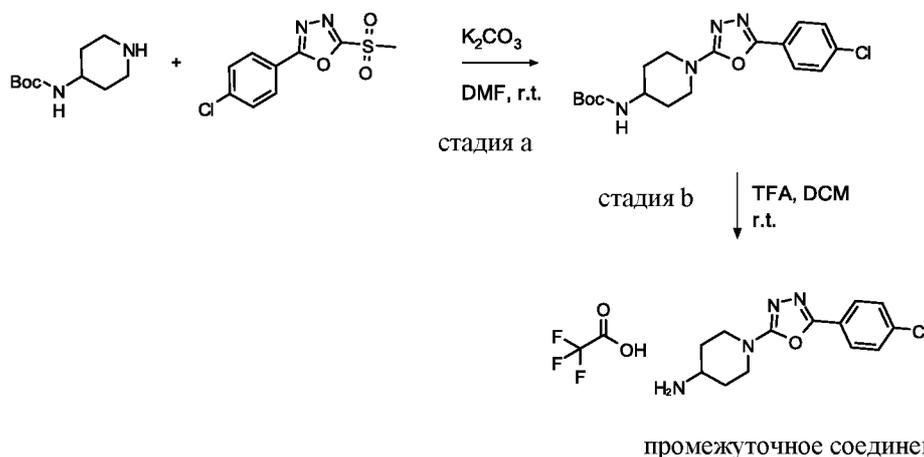


промежуточное соединение 1

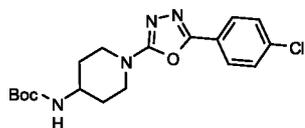
К смеси CDI (284 мг, 1,75 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-карбогидрида (250 мг, 1,46 ммоль) в безводном ТГФ (2,5 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,43 мл, 3,06 ммоль) и полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли дополнительную порцию CDI (284 мг, 1,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Добавляли дополнительную порцию CDI (284 мг, 1,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором HCl (25 мл) и соляным раствором (25 мл). Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *в вакууме* и растирали с Et<sub>2</sub>O, получая указанное в заголовке соединение (чистота 90%, 226 мг, 1,03 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Гц, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Гц, 1H), *M/Z*: 198, 200 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 0.87 мин (S1).

### Схема синтеза 2



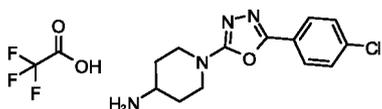
**Стадия 2.а: *трет*-бутил *N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамат**



К раствору 2-(4-хлорфенил)-5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазола (чистота 58%, 291 мг, 0,652 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (185 мг, 1,34 ммоль) и *трет*-бутил - *N*- (4-пиперидил)карбамат (99 мкл, 0,799 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Добавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали H<sub>2</sub>O (2×5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 190

мг, 0,426 ммоль, выход 65%) в виде белого порошка,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 4.08 (d,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), M/Z: 379, 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 1.20 мин (S1).

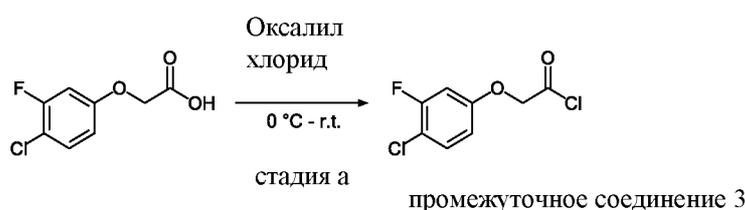
**Промежуточное соединение 2 (стадия 2.b): 1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-амин, трифторуксусная кислота**



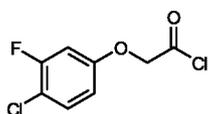
промежуточное соединение 2

К раствору *трет*-бутил-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (чистота 85%, 147 мг, 0,329 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,27 мл, 3,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением 210 мг указанного в заголовке соединения с количественным выходом в виде оранжевой смолы,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.97 – 7.87 (m, 5H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.39 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.58 – 1.65 (m, 2H), M/Z: 279, 281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 0.83 мин (S1).

**Схема синтеза 3**



**Промежуточное соединение 3 (Стадия 3.a) 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид**

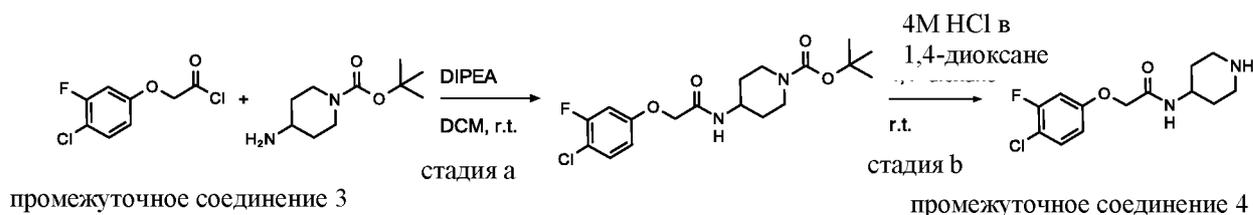


промежуточное соединение 3

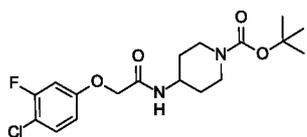
К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (5,16 г, 22,7 ммоль) в DCM (45 мл) при 0 °C добавляли оксалилдихлорид (10 мл, 0,115 моль), а затем DMF (81 мкл, 1,11 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 5,30 г, 21,4 ммоль, выход 94%)

в виде оранжевого масла,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  7.31 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.75 (dt,  $J = 10.2, 2.9$  Гц, 1H), 6.66 (ddd,  $J = 8.9, 2.9, 1.2$  Гц, 1H), 4.96 (s, 2H).

#### Схема синтеза 4

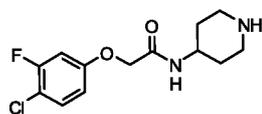


#### Стадия 4.а: *трет*-бутил 4-[2-(4-хлор-3-фторофенокси)ацетида]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(4-хлор-3-фторофенокси)ацетилхлорида (500 мг, 2,24 ммоль, промежуточное соединение 3) в DCM (15 мл) добавляли *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (458 мг, 2,24 г. ммоль) и DIPEA (0,78 мл, 4,48 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл) и полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 83%, 1,05 г, 2,24 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.06 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.84 (ddd,  $J = 9.0, 2.8, 1.1$  Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 – 3.74 (m, 3H), 2.85 (d,  $J = 35.4$  Гц, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.36 – 1.26 (m, 2H),  $M/Z$ : 287, 289  $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 1.22 мин (S1).

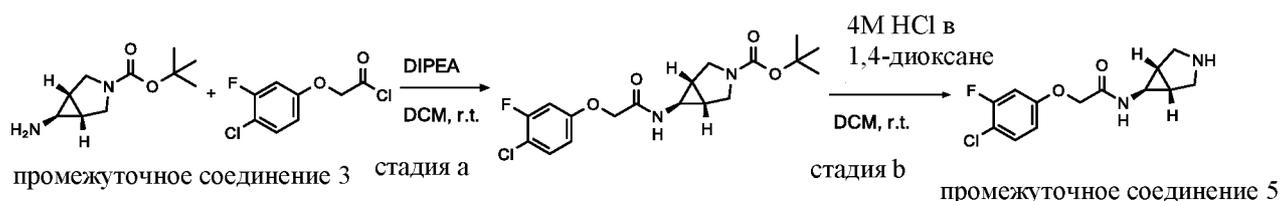
#### Промежуточное соединение 4 (стадия 4.б): 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-(пиперидин-4-ил)ацетамид



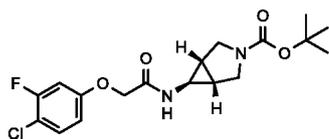
промежуточное соединение 4

*Трет*-бутил-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат (867 мг, 2,24 ммоль) растворяли в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, полученный остаток растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (531 мг, 1,85 ммоль, выход 83%) в виде грязновато-белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.76 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Гц, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (ddp, *J* = 11.6, 8.4, 4.2 Гц, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.6 Гц, 2H), 2.72 (t, *J* = 9.7 Гц, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 4H), 1.40 (td, *J* = 15.2, 7.8 Гц, 1H), M/Z: 287, 289 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.82 мин (S1).

### Схема синтеза 5



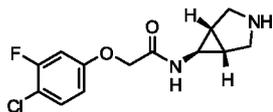
**Стадия 5.а:** *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*S*)-6-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-азабицикло[3.1.0]гексане-3-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (699 мг, 3,53 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли DIPEA (0,92 мл, 5,29 ммоль), затем 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид (787 мг, 3,53 ммоль, промежуточное соединение 3) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением 1,43 г указанного в заголовке соединения с количественным выходом в виде коричневого вязкого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.73 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Гц, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (t, *J*

= 10.3 Гц, 2H), 3.40 (t,  $J = 11.7$  Гц, 2H), 2.51 (d,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), M/Z: 285, 287 [M-Вос+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 1.18 мин (S1).

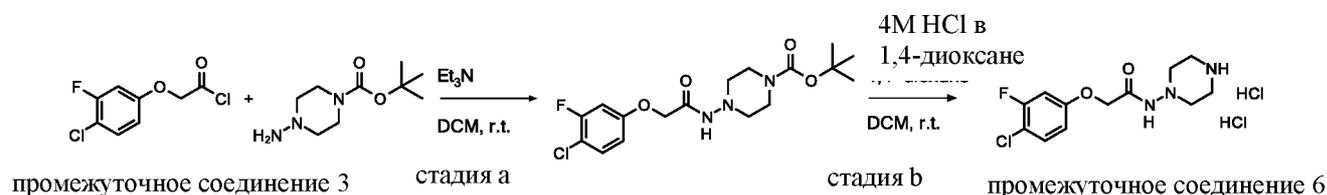
**Промежуточное соединение 5 (Стадия 5.b): N-[(1R,5S,6S)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**



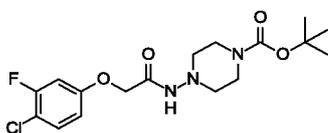
промежуточное соединение 5

К раствору *трет*-бутил-(1R, 5S, 6S)-6-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,36 г, 3,53 ммоль) в DCM (15 мл) и 1,4-диоксане (40 мл) при 0 °С, добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (25 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 88%, 713 мг, 2,20 ммоль, выход 62%) в виде бледно-желтого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.32 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.73 (dd,  $J = 10.3, 2.8$  Гц, 1H), 6.65 (ddd,  $J = 8.9, 2.8, 1.3$  Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.20 (d,  $J = 11.6$  Гц, 2H), 2.96 (d,  $J = 11.5$  Гц, 2H), 2.56 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), M/Z: 285, 287 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.86 мин (S1).

**Схема синтеза 6**

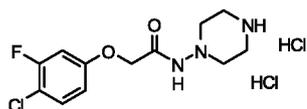


**Стадия 6.a: трет-бутил 4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперазин-1-карбоксилат**



К раствору *трет*-бутил 4-аминопиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,497 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,14 мл, 0,994 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид (122 мг, 0,547 ммоль, промежуточное соединение 3) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 153 мг, 0,355 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.33 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 4H), 2.81 (t, *J* = 4.7 Гц, 4H), 1.45 (s, 9H), M/Z: 288, 290 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 1.17 мин (S1).

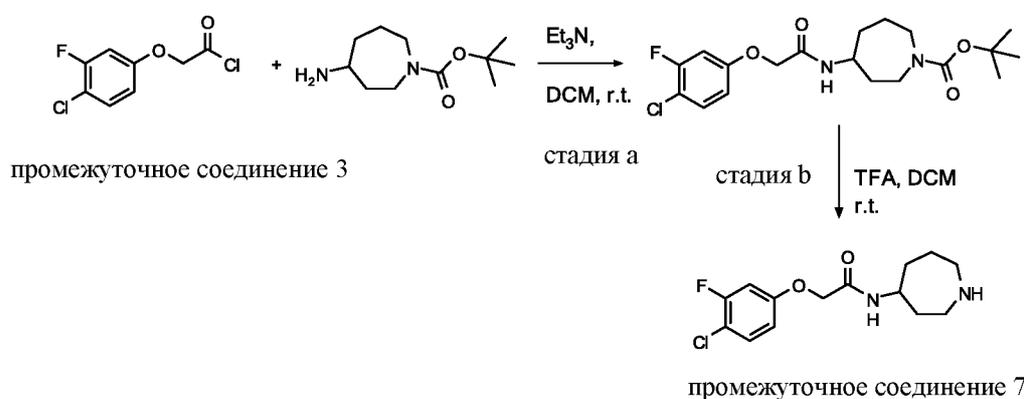
**Промежуточное соединение 6 (Стадия 6.b): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(пиперазин-1-ил)ацетамид дигидрохлорид**



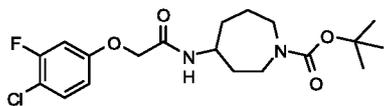
промежуточное соединение 6

К раствору *трет*-бутил-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперазин-1-карбоксилата (чистота 90%, 153 мг, 0,355 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 142 мг, 0,354 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, M/Z: 288 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.86 мин (S1).

**Схема синтеза 7**

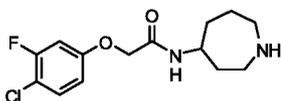


**Стадия 7.a: трет-бутил 4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидамино]азепан-1-карбоксилат**



К раствору *tert*-бутил-4-аминоазепан-1-карбоксилата (150 мг, 0,700 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С добавляли Et<sub>3</sub>N (0,20 мл, 1,43 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид (156 мг, 0,699 ммоль, промежуточное соединение 3) в DCM (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (чистота 84%, 242 мг, 0,507 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 6.46 – 6.36 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 1H), 3.82 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.21 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), *M/Z*: 423, 425 [M+Na]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 1.25 мин (S1).

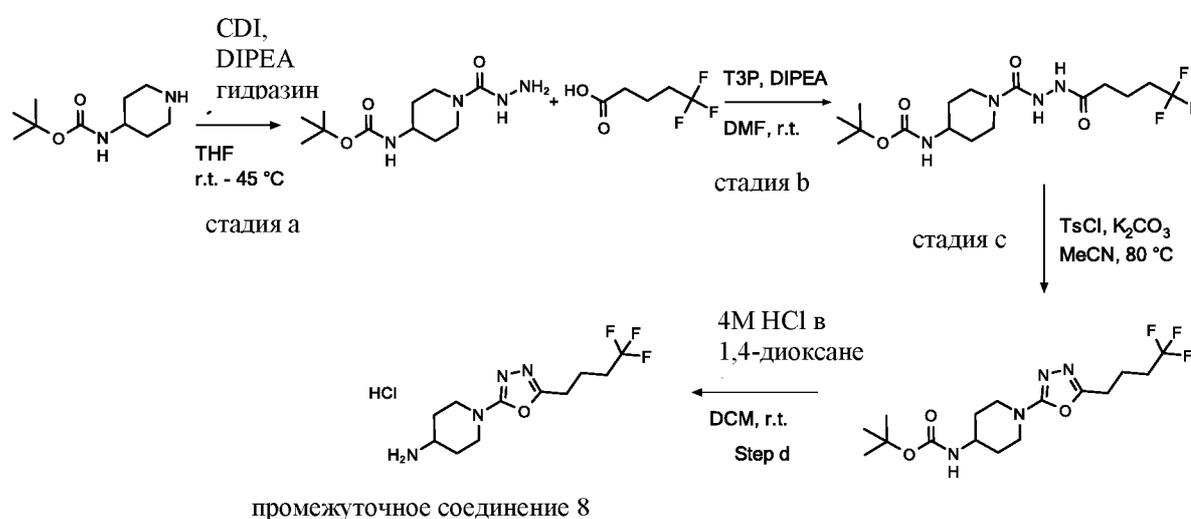
**Промежуточное соединение 7 (стадия 7.b): *N*-(азепан-4-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**



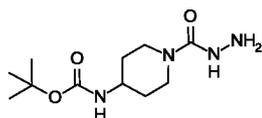
промежуточное соединение 7

К раствору *tert*-бутил-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидамино]азепан-1-карбоксилата (чистота 84%, 242 мг, 0,507 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,20 мл, 2,69 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 132 мг, 0,404 ммоль, выход 80%) в виде желтого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.31 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 6.76 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Гц, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 – 4.34 (m, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 1.94 (dq, *J* = 15.1, 4.7 Гц, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), *M/Z*: 301, 303 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.81 мин (S1).

### Схема синтеза 8

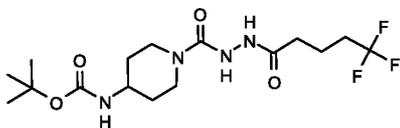


#### Стадия 8.а: *трет*-бутил *N*-[1-(гидразинкарбонил)пиперидин-4-ил]карбамат



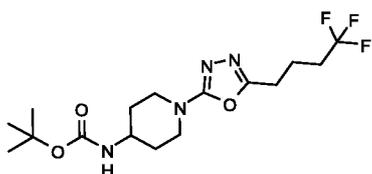
К раствору *трет*-бутил-*N*-(4-пиперидил)карбамата (5,00 г, 25,0 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли CDI (8,10 г, 49,9 ммоль) и DIPEA (8,7 мл, 49,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли гидразин (1,86 мл, 60,0 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали *in vacuo* и растирали с H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (чистота 94%, 5,28 г, 19,2 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.59 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Гц, 2H), M/Z: 203 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.73 мин (S1).

Стадия **8.b:** *трет-бутил* *N*-{1-[*N'*-(5,5,5-трифторпентаноил)гидразинкарбонил]пиперидин-4-ил}карбамат



К раствору 5,5,5-трифторпентановой кислоты (121 мг, 0,774 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,54 мл, 3,10 ммоль) и ТЗР (50%, 0,51 мл, 0,852 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли раствор *трет*-бутил - *N*- [1-(гидразинкарбонил)пиперидин-4-ил]карбамата (200 мг, 0,774 ммоль) в DMF (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 0,272 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.40 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.4 Гц, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 23.3, 15.6, 8.6 Гц, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (td, *J* = 13.0, 11.3, 6.4 Гц, 2H), M/Z: 419 [M+Na]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.99 мин (S1).

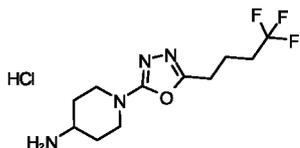
Стадия **8.c:** *трет-бутил* *N*-{1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамат



К раствору *трет*-бутил-*N*-{1-[*N'*-(5,5,5-трифторпентаноил)гидразинкарбонил]пиперидин-4-ил}карбамата (104 мг, 0,262 ммоль) в безводном ACN (4 мл) добавляли TsCl (125 мг, 0,656 ммоль), молекулярные сита 3 Å и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (181 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч, фильтровали и твердое вещество промывали ACN (20 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (44 мг,

0,115 ммоль, выход 44%) в виде грязновато-белого твердого вещества,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4.47 (s, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 2.01 (p,  $J = 7.2$  Гц, 4H), 1.44 (s, 11H), M/Z: 379 [M+H] $^+$ , ESI+, RT = 1.17 мин (S1).

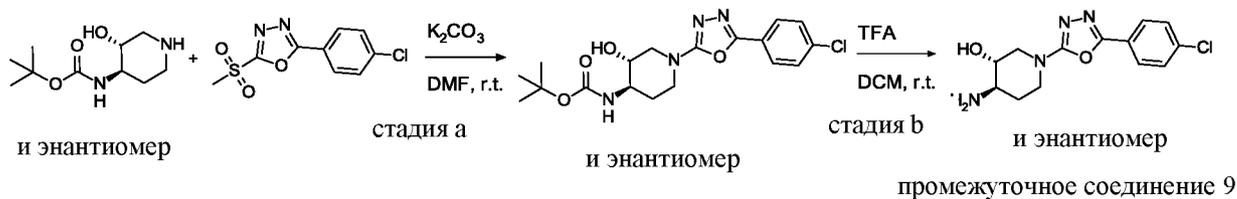
**Промежуточное соединение 8 (стадия 8.d): 1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-амин гидрохлорид**



промежуточное соединение 8

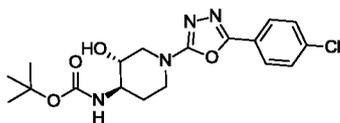
К раствору *трет*-бутил-*N*-{1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (40 мг, 0,106 ммоль) в безводном DCM (1,36 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,36 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 24 мг указанного в заголовке соединения с количественным выходом в виде грязновато-белого твердого вещества, M/Z: 279 [M+H] $^+$ , ESI+, RT = 0.79 мин (S1).

**Схема синтеза 9**



промежуточное соединение 9

**Стадия 9.a: *трет*-бутил *N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидрокси-4-пиперидин-4-ил]карбамат**

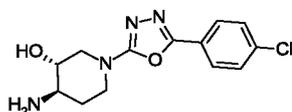


и энантиомер

К раствору 2-(4-хлорфенил)-5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазола (250 мг, 0,792 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-3-гидрокси-4-пиперидин-4-ил]карбамат (206 мг, 0,952 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (222 мг, 1,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, разбавляли DCM (20

мл) и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органические экстракты выделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 105 мг, 0,239 ммоль, выход 30%) в виде белого порошка, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.9, 3.1 Гц, 1H), 3.79 (dt, *J* = 12.9, 3.9 Гц, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 13.5, 10.7, 3.1 Гц, 1H), 3.04 (dd, *J* = 12.9, 8.6 Гц, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), M/Z: 395, 397 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 1.15 мин (S1).

**Промежуточное соединение 9 (Стадия 9.b): (3*R*\*,4*R*\*)-4-амино-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ол**

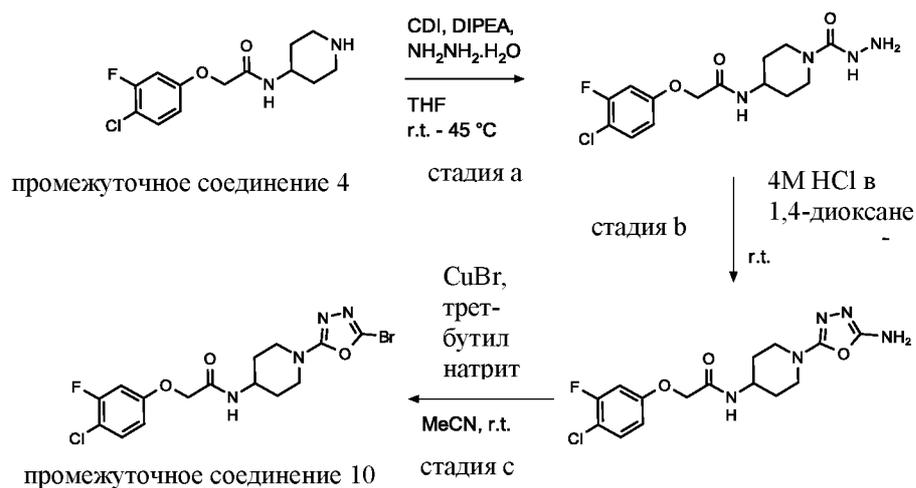


и энантиомер

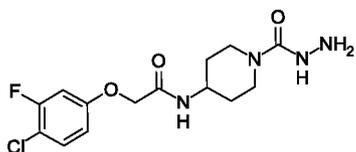
промежуточное соединение 9

К раствору *трет*-бутил *N*-[(3*R*\*, 4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата (чистота 90%, 105 мг, 0,239 ммоль) в DCM (1,70 мл), добавляли TFA (85 мкл, 1,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием картриджа SCX-2, сначала промывая MeOH, а затем элюируя 7M NH<sub>3</sub> в MeOH, с получением 81 мг указанного в заголовке соединения с количественным выходом в виде коричневого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.55 (tt, *J* = 9.9, 4.9 Гц, 1H), 3.19 (td, *J* = 13.1, 2.7 Гц, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 12.6, 10.5 Гц, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.6, 4.7 Гц, 1H), M/Z: 295, 297 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.55 мин (S2).

**Схема синтеза 10**

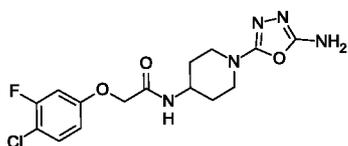


### Стадия 10.а: 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)пиперидин-4-ил]ацетамид



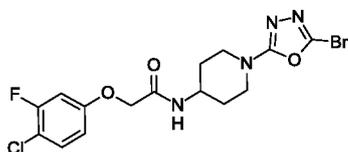
К раствору 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-(пиперидин-4-ил)ацетамида (9.11 н, 31.1 ммоль, Промежуточное соединение 4) в безводном THF (100 мл) добавляли DIPEA (11 мл, 62.2 ммоль) и CDI (100%, 10.09 г, 62.2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Гидрат гидразина (1:1, 4.5 мл, 93.4 ммоль) затем добавляли, и полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали с H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (9,41 г, 27,3 ммоль, выход 88%) в виде бежевого порошка, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 5H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.44 – 1.22 (m, 2H), *M/Z*: 345, 347 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 0.61 мин (S2).

### Стадия 10.б: *N*-[1-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-2-(4-хлор-3-фторофенокси)ацетамид



К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)пиперидин-4-ил]ацетамида (2,00 г, 5,74 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (724 мг, 8,61 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), затем  $\text{BrCN}$  (608 мг, 5,74 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 70$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,69 г, 4,48 ммоль, выход 78%) в виде бежевого порошка,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.86 (ddd,  $J = 9.0, 2.9, 1.2$  Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), M/Z: 370, 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 0.68 мин (S2).

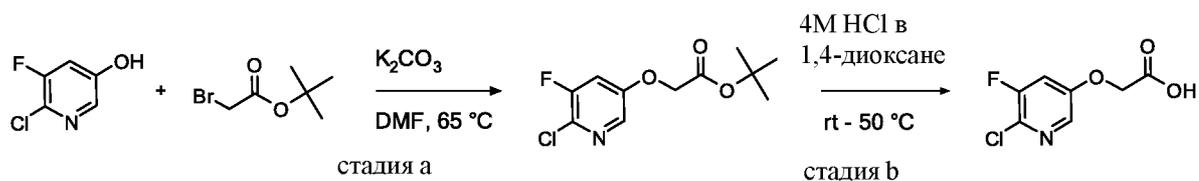
**Промежуточное соединение 10 (Стадия 10.c): N-[1-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**



промежуточное соединение 10

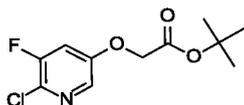
К раствору N-[1-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (1,69 г, 4,48 ммоль) в безводном  $\text{ACN}$  (30 мл) добавляли  $\text{CuBr}$  (2,02 г, 8,96 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли трет-бутилнитрит (90%, 1,20 мл, 8,96 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и сегнетовой солью (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0–100%  $\text{EtOAc}$  в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (712 мг, 1,56 ммоль, выход 35%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.44 (m, 2H), M/Z: 433, 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 0.87 мин (S2).

### Схема синтеза 11



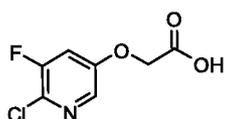
промежуточное соединение 11

#### Стадия 11.а: *tert*-бутил 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетат



К раствору 6-хлор-5-фторпиридин-3-ола (4,90 г, 33,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли *tert*-бутил-2-бромацетат (4,5 мл, 34,9 ммоль) и  $K_2CO_3$  (13,8 г, 0,0996 моль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, суспендировали в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г, 32,7 ммоль, выход 98%) в виде коричневого масла,  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 9H), M/Z: 262, 264  $[M+H]^+$ , ESI+, RT = 1.00 мин (S2).

#### Стадия 11.б: 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусная кислота



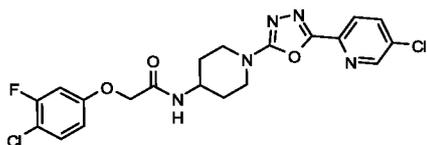
промежуточное соединение 11

4 М HCl в 1,4-диоксане (25 мл, 98,0 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетату (9,00 г, 32,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительную порцию 4М HCl в 1,4-диоксане (25 мл, 98,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и затем растирали с  $Et_2O$  и гептаном. Полученный осадок отфильтровывали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,48 г, 31,2 ммоль, выход 96%) в виде грязновато-белого твердого вещества,  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.22 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 10.4, 2.6 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), M/Z: 206, 208  $[M+H]^+$ , ESI+, RT = 0.60 мин (S2).

## Схема синтеза 12



**Пример 1: 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-{1-[5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид**

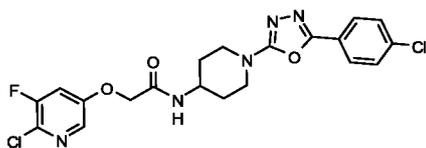


К раствору 5-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-она (чистота 90%, 70 мг, 0,319 ммоль, промежуточное соединение 1) в безводном DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,797 ммоль) и реагент BOP (169 мг, 0,383 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-(пиперидин-4-ил)ацетамид (91 мг, 0,319 ммоль, промежуточное соединение 4) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли H<sub>2</sub>O (25 мл) и полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ 3) и растирали с использованием Et<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 0,123 ммоль, выход 39%) в виде грязновато-белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.58 (qd, *J* = 12.5, 4.2 Гц, 2H), *M/Z*: 466, 468, 470 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 3.18 мин (S4).

## Схема синтеза 13

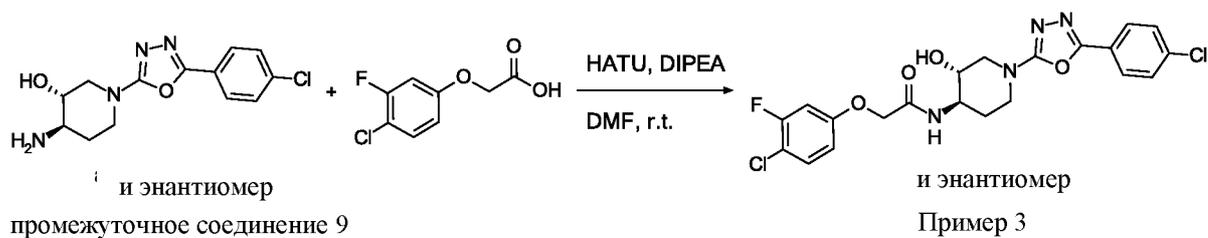


**Пример 2: 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид**



К раствору 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусной кислоты (88 мг, 0,428 ммоль, промежуточное соединение 11), ТЗР (50%, 0,28 мл, 0,471 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,28 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-амин, трифторуксусную кислоту (чистота 80%, 210 мг, 0,428 ммоль, промежуточное соединение 2) в DMF (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли H<sub>2</sub>O и полученный осадок фильтровали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-50% MeOH в EtOAc, затем растирали с использованием Et<sub>2</sub>O и EtOH с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,0399 ммоль, выход 9,3%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.71 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.99 – 3.89 (m, 3H), 3.24 (t, *J* = 11.3 Гц, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.58 (qd, *J* = 12.5, 4.2 Гц, 2H), M/Z: 466, 468, 470 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 3.27 мин (S4).

**Схема синтеза 14**



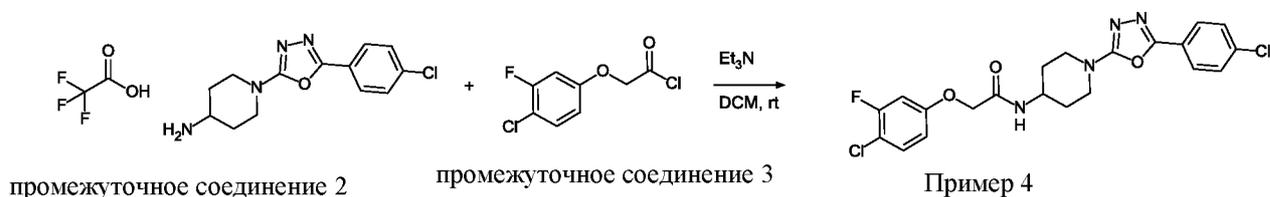
**Пример 3: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид**



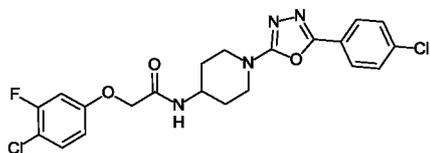
К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (56 мг, 0,274 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли DIPEA (144 мкл, 0,824 ммоль) и HATU (107 мг, 0,281

ммоль). и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. (3*R*\*, 4*R*\*)-4-амино-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ол (80 мг, 0,271 ммоль, промежуточное соединение 9) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь повторно обрабатывали НАТУ (50 мг) и DIPEA (70 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты выделяли, концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 0,111 ммоль, выход 41%) в виде белого порошка, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.77 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 6.56 (d, *J* = 6.9 Гц, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 1.8 Гц, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 13.1, 2.8 Гц, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.1, 10.0 Гц, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.76 (qd, *J* = 12.6, 4.7 Гц, 1H), смесь транс-диастереомеров, M/Z: 481, 483, 485 [M+H]<sup>+</sup>, ESI+, RT = 3.26 мин (S4).

### Схема синтеза 15



### Пример 4: 2-(4-хлор-3-фтор-фенокси)-*N*-[1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-пиперидил]ацетамид

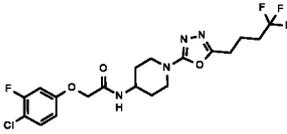


К раствору 1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-амина, трифторуксусной кислоты (чистота 79%, 190 мг, 0,382 ммоль, промежуточное соединение 2) в DCM (4 мл) при 0 °С добавляли Et<sub>3</sub>N (533 мкл, 3,82 ммоль), а затем 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид (86 мг, 0,386 ммоль, промежуточное соединение 3) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой

отделяли и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ 2) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,0371 ммоль, выход 9,7%) в виде белого порошка,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.75 (dd,  $J = 10.2, 2.8$  Гц, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), M/Z: 465, 467, 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 3.65 мин (S4).

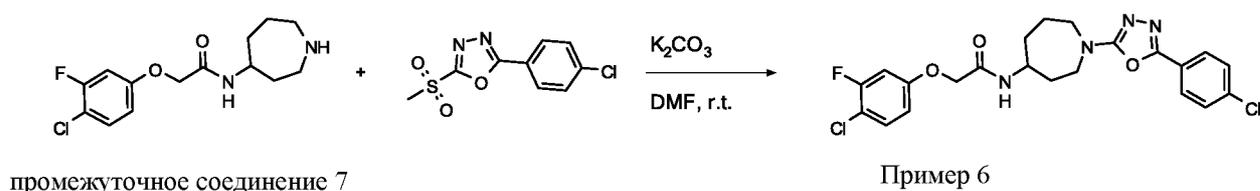
Пример соединения 5 в **таблице 1** был синтезирован в соответствии с общим способом **15**, как показано в **примере 4**, с использованием соответствующего промежуточного соединения и способа очистки.

Таблица 1

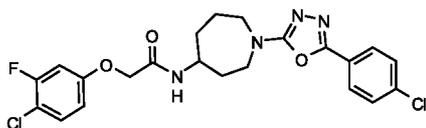
Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения и способы	LCMS данные	$^1\text{H}$ ЯМР
E5		2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-N-{1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид	1-[5-(4,4,4-Трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-амин гидрохлорид) (Промежуточное соединение 8 – Способ 4)	M/Z: 465, 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI+, RT = 3.27 мин (S4).	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7.32 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Гц, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Гц, 1H), 6.38 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (ddp, $J = 11.7, 8.2, 4.1$ Гц, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.29 –

					2.16 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 4H), 1.56 (qd, $J = 12.0, 4.3$ Гц, 2H).
--	--	--	--	--	---

### Схема синтеза 16



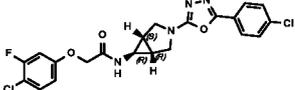
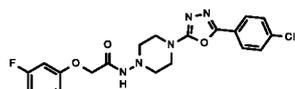
### Пример 6: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил}ацетамид



К раствору 2-(4-хлорфенил)-5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазола (чистота 82%, 88 мг, 0,279 ммоль) в DMF (1,7 мл) добавляли *N*-(азепан-4-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид (чистота 92%, 110 мг, 0,336 ммоль, промежуточное соединение 7) и  $K_2CO_3$  (79 мг, 0,572 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$  в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали соляным раствором (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали *в вакууме* и очищали препаративной ВЭЖХ (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 0,0421 ммоль, выход 15%) в виде белого порошка,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J = 10.3, 2.9$  Гц, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.45 – 6.38 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.92 (ddd,  $J = 14.7, 5.9, 4.1$  Гц, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H),  $M/Z$ : 479, 481, 483  $[M+H]^+$ , ESI+, RT = 3.79 мин (S6).

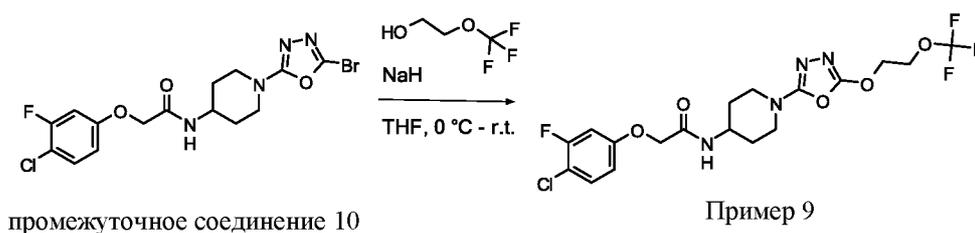
Примеры соединений в **таблице 2** были синтезированы в соответствии с общим способом **16**, как показано в **примере 6**, с использованием соответствующих промежуточных соединений и способов очистки.

Таблица 2

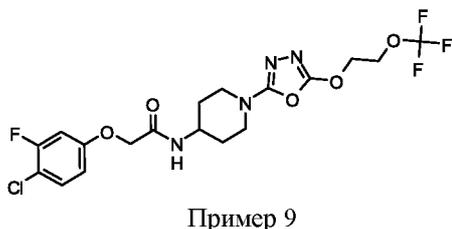
Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения и способы	LCMS данные	<sup>1</sup> H ЯМР
E7		2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-N-[(1R,5S,6R)-3-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабигило[3.1.0]гексан-6-ил]ацетамид	N-[(1R,5S,6S)-3-Азабигило[3.1.0]гексан-6-ил]-2-(4-хлор-3-фторофенокси)ацетамид (Промежуточное соединение 5 – Способ 4)	M/Z: 463, 465, 467 [M+H] <sup>+</sup> , ESI+, RT = 3.52 мин (S4).	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.74 (dd, J = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (d, J = 10.2 Гц, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.64 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 2H).
E8		2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-N-{4-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамид	2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-N-(пиперазин-1-ил)ацетамид дигидрохлорид (Промежуточное соединение 6 – Способ 2)	M/Z: 466, 468, 470 [M+H] <sup>+</sup> , ESI+, RT = 3.40 мин (S4).	Содержит смесь цис- и транс-амидных конформеров. <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.05 – 3.83 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.74 –

					2.63 (m, 1H).
--	--	--	--	--	---------------

### Схема синтеза 17

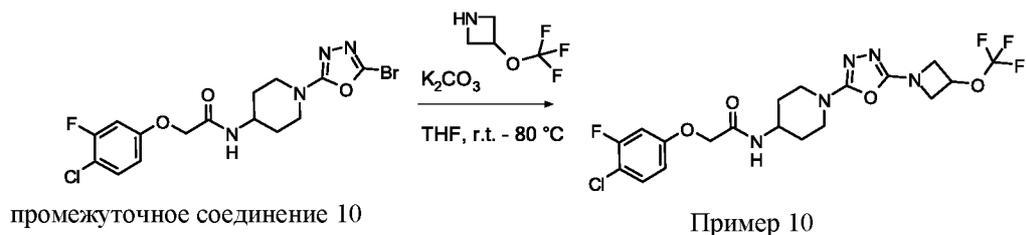


### Пример 9: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)- N-(1-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамид

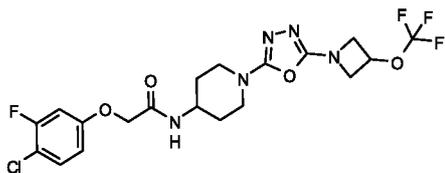


К раствору 2-(трифторметокси)этан-1-ола (28 мг, 0,219 ммоль) в безводном THF (1 мл) при 0°C добавляли NaH (5,3 мг, 0,219 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C. °C в течение 10 мин. Добавляли N-[1-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид (50 мг, 0,110 ммоль, промежуточное соединение 10) в безводном THF (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли H<sub>2</sub>O (0,5 мл), затем концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ (способ 4) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,0456 ммоль, выход 42%) в виде белого порошка, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 1H), 6.94 – 6.79 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.62 – 1.46 (m, 2H), M/Z: 483, 485 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 3.32 мин (S4).

### Схема синтеза 18

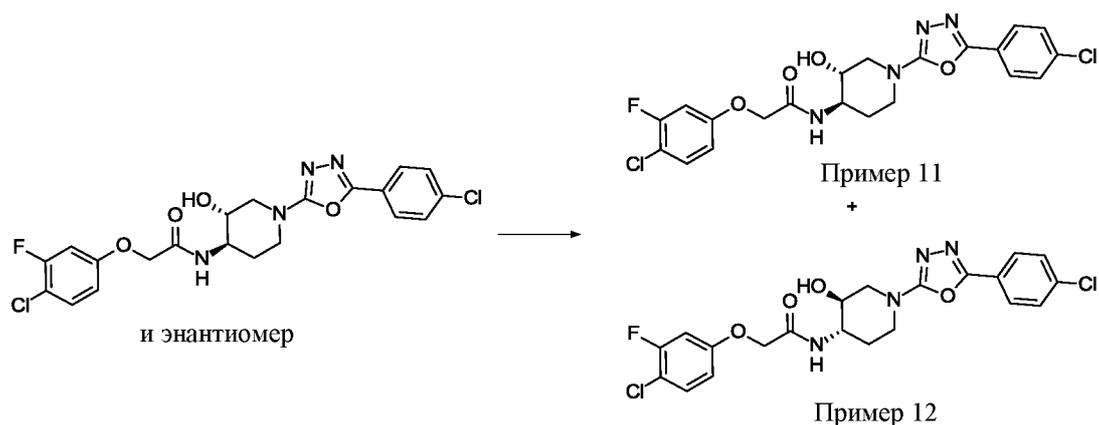


**Пример 10: 2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-[1-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамид**



К раствору *N*-[1-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (50 мг, 0,115 ммоль, промежуточное соединение 10) в безводном THF (2 мл) добавляли 3-(трифторметокси)азетидин (24 мг, 0,173 ммоль) и  $K_2CO_3$  (24 мг, 0,173 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ (способ 4) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,0211 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.86 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Гц, 1H), 5.30 (ddd,  $J = 10.9, 6.7, 4.3$  Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (dd,  $J = 9.5, 6.8$  Гц, 2H), 4.11 (dd,  $J = 9.6, 4.1$  Гц, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.03 (t,  $J = 11.2$  Гц, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.52 (qtd,  $J = 12.3, 4.1$  Гц, 2H),  $M/Z$ : 494, 496  $[M+H]^+$ , ESI+, RT = 3.25 мин (S4).

**Схема синтеза 19**



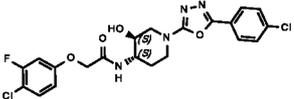
**Пример 11 и 12: хиральное разделение 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида**

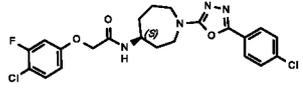
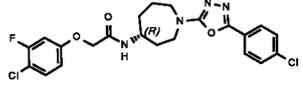
2-(4-хлор-3-фторфенокси) -*N* -[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид (48 мг, 0,0997 ммоль) подвергали хиральной очистке с использованием способа С1 с получением энантиомеров 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N* -[(3*R*,4*R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида (100% хиральная чистота, 18,5 мг, 0,0369 ммоль, выход 37%) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N* -[(3*S*,4*S*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамида (хиральная чистота 98%, 17,5 мг, 0,0345 ммоль), выход 35%) в виде белого порошка. Стереохимия каждого энантиомера была задана произвольно.

Примеры соединений в **таблице 3** очищали хирально в соответствии с общим способом **19**, как показано в **примерах 11** и **12**, с использованием соответствующих промежуточных соединений и способов.

**Таблица 3**

Пр.	Структура	Название	Промежуточное соединение и способ	LCMS данные	<sup>1</sup> H ЯМР
E11		2-(4-Хлор-3-фторфенокси)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-	2-(4-хлор-3-фторфенокси)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-	M/Z: 481, 483, 485 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 3.27 мин (S4).	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 10.1, 2.9 Гц, 1H), 6.71 – 6.65 (m,

		оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид	оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид (Пример 3 - Способ С1)		<sup>1</sup> H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.62 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.1, 10.1 Гц, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H).
E12		2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-N-[(3S,4S)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид (Пример 3 - Способ С1)	2-(4-хлор-3-фторофенокси)-N-[(3R*,4R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид (Пример 3 - Способ С1)	M/Z: 481, 483, 485 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 3.27 мин (S4).	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Гц, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.18 (td, J = 13.4, 2.8 Гц, 1H), 3.03 (dd, J = 13.0, 9.9 Гц, 1H), 2.13 (dd, J = 13.2, 4.3 Гц, 1H), 1.76 (qd, J = 12.5, 4.8 Гц, 1H).

E13		2-(4-Хлор-3-фторофеноксиди)- <i>N</i> -[(4 <i>S</i> )-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамид	2-(4-Хлор-3-фторофеноксиди)- <i>N</i> -{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил}ацетамид (Пример 6 - Способ С2)	M/Z: 479, 481, 483 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 3.77 мин (S6).	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Гц, 1H), 6.63 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Гц, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.92 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 5.8, 3.8 Гц, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.65 (dt, <i>J</i> = 13.6, 4.9 Гц, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.63 (q, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H).
E14		2-(4-хлор-3-фторофеноксиди)- <i>N</i> -[(4 <i>R</i> )-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамид	2-(4-хлор-3-фторофеноксиди)- <i>N</i> -{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил}ацетамид (Пример 6 - Способ С2)	M/Z: 479, 481, 483 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 3.77 мин (S6).	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Гц, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.95 –

					1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 1H).
--	--	--	--	--	------------------------------------

## II Биологический анализ

### Анализ высокого содержания НЕК-ATF4 с визуализацией

Примеры соединений тестировали в анализе высокого содержания НЕК-ATF4 с визуализацией для оценки их фармакологической активности в отношении предотвращения ISR, индуцированного туникамицином. Клетки НЕК293 дикого типа высевали в 384-луночные планшеты для анализа изображений с плотностью 12 000 клеток на лунку в питательной среде (содержащей DMEM/F12, 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина - 100 мкг/мл стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Через 24 часа среду заменили на 50 мкл среды для анализа на лунку (DMEM/F12, 0,3% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина - 100 мкг/мл стрептомицина). Примеры соединений серийно разводили в диметилсульфоксиде (DMSO), наносили на промежуточные планшеты и предварительно разбавляли средой для анализа, содержащей 3,3 мкМ туникамицина, с получением 11-кратного превышения конечной концентрации для анализа. В дополнение к области тестирования соединений согласно примерам планшеты также содержали несколько контрольных лунок для целей нормализации анализа, лунки, содержащие туникамицин, но не содержащие соединения согласно примерам (высокий контроль), а также лунки, не содержащие ни соединения согласно примерам, ни туникамицин (низкий контроль). Анализ начинали с переноса 5 мкл из промежуточного планшета в планшеты для анализа с последующей инкубацией в течение 6 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Затем клетки фиксировали (4% PFA в PBS, 20 мин при комнатной температуре) и подвергали непрямому иммунофлуоресцентному окрашиванию ATF4 (первичное антитело кролика против ATF4, клон D4B8, Cell Signaling Technologies; вторичное антитело Alexa Fluor 488 козьего антикроличьего IgG (H+L), Thermofisher Scientific). Ядра окрашивали с использованием красителя Hoechst (Thermofisher Scientific), а планшеты визуализировали на платформе визуализации Opera Phenix High Content, оснащенной возбуждением 405 нм и 488 нм.

Наконец, изображения были проанализированы с использованием алгоритмов на основе сценариев. Основное показание *HEK-ATF4* отслеживало соотношение сигналов ATF4 между ядром и цитоплазмой. Туникомицин индуцировал увеличение общего сигнала отношения ATF4, что было предотвращено соединениями согласно примерам, модулирующими ISR. Кроме того, показания HEK-CellCount были получены путем подсчета количества окрашенных ядер, соответствующих здоровым клеткам. Это показание служило внутренним контролем токсичности. Примеры соединений в данном документе не вызывали значительного снижения CellCount.

Активность тестируемых примеров соединений представлена в Таблице 4 следующим образом:

+++ = IC<sub>50</sub> 1-500нМ, ++ = IC<sub>50</sub> >500-2000нМ, + = IC<sub>50</sub> >2000-15000нМ

**Таблица 4**

<b>Номер примера</b>	<b>Активность</b>
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	++
7	++
8	+++
9	+++
10	+++
11	++
12	+++
13	++
14	+

**Ссылочные источники**

- (1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljubic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.
- (2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.
- (3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Oct;70(19):3493-511
- (4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb;11(2):113-27
- (5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. *Nature.* 2013 Aug 15;500(7462):307-11
- (6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem.* 1996 Mar 15;236(3):747-71
- (7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018 Nov;9(6):e1491.
- (8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(15):5018-30.
- (9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 352(6292), 1413 –1416.
- (10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(33), 16927 –16935.
- (11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. *PLoS ONE* 4: e4170
- (12) Tabas I, Ron D. *Nat Cell Biol.* 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.
- (13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol.* 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.
- (14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J.* 2005 Oct

5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.

(15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene*. 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.

(16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol*. 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.

(17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol*. 2006, 26, 9517 –9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.

(18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci*. 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

(19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci*. 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

(20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

(21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis*. 2015 Mar 5;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507–11. Sustained translational repression by eIF2alpha-P mediates prion neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM.

Hum Mutat. 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

(24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzevska H, Gemke RBB, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI, VWM Research Group, van der Knaap MS. Ann Neurol. 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing White Matter.

(25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Brain Pathol. 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

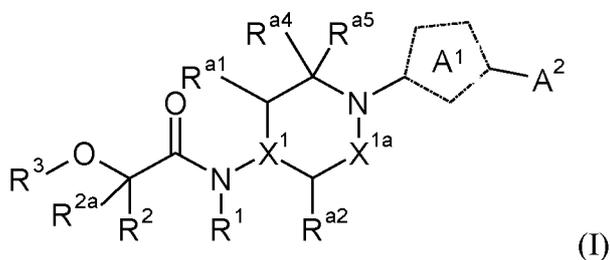
(26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. Elife. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

(27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. Elife. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.

(28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. Sci Transl Med. 2018 May 2;10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где

$X^1$  представляет собой  $C(R^{a6})$  или N,

$X^{1a}$  представляет собой простую ковалентную связь,  $CH(R^{a3})$ , O,  $N(R^{a7})$  или  $CH(R^{a3})CH_2$ ,

$R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, OH, O- $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкила и  $A^{2a}$ ,

и  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила, и  $A^{2a}$ , при условии, что только один из  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляет собой  $A^{2a}$ ,

необязательно  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  образуют ковалентную простую связь,

необязательно  $R^{a2}$  и  $R^{a4}$  образуют метиленовую группу,

необязательно  $R^{a4}$  и  $R^{a6}$  образуют этиленовую группу,

необязательно  $R^{a4}$  и  $R^{a5}$  соединены с образованием оксо группы,

$R^{a7}$  представляет собой H,  $C(O)OC_{1-4}$  алкил, или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C(O)OC_{1-4}$  алкил и  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O- $C_{1-3}$  алкила, где заместители являются одинаковыми или различными, предпочтительно  $R^{a7}$  представляет собой H,

$A^1$  представляет собой  $C_5$  циклоалкилен,  $C_5$  циклоалкенилен, содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл или 7-12-ти членный гетеробициклен, который включает содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл, где указанный гетероцикл присоединен к кольцевому атому азота, как показано в формуле (I), и где  $A^1$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^4$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^4$  независимо представляет собой оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, тиоксо (=S), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN,  $OR^5$  или  $C_{1-6}$  алкил, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$R^5$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$A^{2a}$  представляет собой  $R^{6a}$  или  $A^{2a}$ ,

$R^{6a}$  представляет собой  $OR^{6a1}$ ,  $SR^{6a1}$ ,  $N(R^{6a1}R^{6a2})$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $OR^{6a3}$  и  $A^{2a}$ , где заместители являются одинаковыми или различными,

$R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $A^{2a}$ , где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $OR^{6a3}$  и  $A^{2a}$ , где заместители являются одинаковыми или различными,

$R^{6a3}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$A^{2a}$  представляет собой фенил или 3-7-ми членный гетероцикл, где  $A^{2a}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^6$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $R^{6b}$ , OH,  $OR^{6b}$ , галоген или CN, где  $R^{6b}$  представляет собой циклопропил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил, или  $C_{2-6}$  алкинил, и где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или

два  $R^6$  соединены с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца  $A^{2b}$ ,

$A^{2b}$  представляет собой фенил или 3-7-ми членный гетероцикл, где  $A^{2b}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$R^1$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, предпочтительно H, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$R^2$  представляет собой H, F или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

$R^3$  представляет собой  $A^3$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $R^8$ , которые являются одинаковыми или различными, или

$R^2$  и  $R^3$  соединены с образованием вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, кольца  $A^{3a}$ , где  $A^{3a}$  представляет собой 7-12-ти членный гетеробициклил, где 7-12-ти членный гетеробициклил необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными,

$R^{2a}$  представляет собой H или F, предпочтительно H,

каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^9$ ,  $OR^9$ ,  $C(O)R^9$ ,  $C(O)N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)N(R^9R^{9a})$ ,  $S(O)_2R^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ,  $SR^9$ ,  $N(R^9R^{9a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^9$ ,  $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ,  $N(R^9)SO_2R^{9a}$ ,  $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ,  $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ,  $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ,  $OC(O)N(R^9R^{9a})$  или  $A^3$ ,

$R^9$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или одним OH, или одним  $OC_{1-4}$  алкилом, или одним  $A^3$ ,

каждый  $A^3$  независимо представляет собой фенил, нафтил, 3-7-ми членный гетероциклил или 7-12-ти членный гетеробициклил, где  $A^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ,  $S(O)_2R^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ,  $SR^{11}$ ,  $N(R^{11}R^{11a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ,  $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ ,  $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ,  $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ,  $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ,  $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ , оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $R^{12}$ , которые являются одинаковыми или различными,

$R^{11}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно

замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой галоген,  $CN$ ,  $C(O)OR^{13}$ ,  $OR^{13}$ ,  $C(O)R^{13}$ ,  $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ,  $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ,  $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ,  $S(O)_2R^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ,  $SR^{13}$ ,  $N(R^{13}R^{13a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^{13}$ ,  $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ,  $N(R^{13})SO_2R^{13a}$ ,  $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ,  $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ,  $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$  или  $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ,

$R^{13}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $X^1$  представляет собой  $CH$ .

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $X^{1a}$  представляет собой простую ковалентную связь,  $CH(R^{a3})$  или  $CH(R^{a3})CH_2$ , предпочтительно  $CH(R^{a3})$  или  $CH(R^{a3})CH_2$ , более предпочтительно  $CH(R^{a3})$ .

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляют собой  $H$ , или  $R^{a1}$  представляет собой  $OH$ , и  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляют собой  $H$ , или  $R^{a1}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляют собой  $H$ , и  $R^{a2}$  и  $R^{a4}$  образуют метиленовую группу, или  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  образуют ковалентную простую связь, и  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляют собой  $H$ .

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  представляют собой  $H$ .

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^1$  представляет собой содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл, и где  $A^1$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^4$ , которые являются одинаковыми или различными.

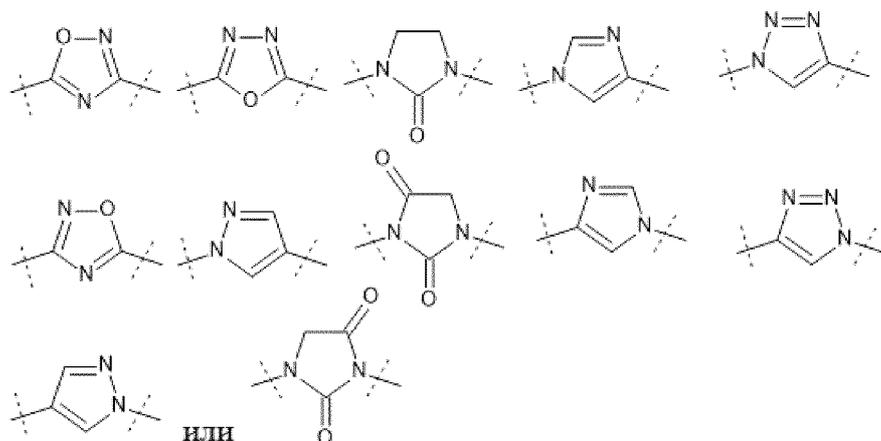
7. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^1$  представляет собой содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный

гетероцикл, выбранный из группы бивалентных гетероциклов, состоящих из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, предпочтительно оксадиазол, и где  $A^1$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^4$ , которые являются одинаковыми или различными.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^1$  является незамещенным или замещен одним или двумя  $R^4$ , которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно  $A^1$  является незамещенным.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^4$  представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, или метил.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^1$  представляет собой



11. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^2$  представляет собой  $R^{6a}$ .

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^{6a}$  представляет собой  $OR^{6a1}$ , и  $R^{6a1}$  предпочтительно представляет собой  $A^{2a}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним  $A^{2a}$  и/или одним  $OR^{6a3}$ , или  $R^{6a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним  $A^{2a}$  и/или одним  $OR^{6a3}$ .

13. Соединение по п. 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^{6a}$  представляет собой  $OR^{6a1}$ , и  $R^{6a1}$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F и/или одним  $OR^{6a3}$ , или  $R^{6a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним  $OR^{6a3}$ .

14. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^2$  представляет собой  $A^{2a}$ .

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^{2a}$  представляет собой фенил, или 5-6-ти членный ароматический гетероцикл, предпочтительно пиридил, пирозинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил, и где  $A^{2a}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^6$ , которые являются одинаковыми или различными.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 10, 14 и 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^{2a}$  замещен одним или двумя  $R^6$ , которые являются одинаковыми или различными.

17. Соединение по любому из пп. 1 - 10, 14 - 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где каждый  $R^6$  независимо представляет собой F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  или циклопропил.

18. Соединение по любому из пп. 1 - 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^2$  представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1 - 18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^3$  представляет собой  $A^3$ .

20. Соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^3$  представляет собой фенил, пиридил, пирозинил или пиримидазил, и где  $A^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными.

21. Соединение по любому из пп. 1 - 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $A^3$  замещен одним или двумя  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными.

22. Соединение по любому из пп. 1 - 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, где кольцо необязательно замещено одним или несколькими  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно кольцо замещено одним или двумя  $R^{10}$ .

23. Соединение по любому из пп. 1 - 22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где  $R^{10}$  независимо представляет собой F, Cl,  $CF_3$ ,  $CH=O$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_3$ .

24. Соединение по любому из пп. 1 - 23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, где соединение представляет собой

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-{1-[5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид,

2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидрокси]пиперидин-4-ил]ацетамид,

2-(4-хлор-3-фтор-фенокси)-*N*-[1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-пиперидил]ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-{1-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-{4-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-{1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил}ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидрокси]пиперидин-4-ил]ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(3*S*,4*S*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]ацетамид,

2-(4-Хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(4*S*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамид,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-[(4*R*)-1-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азепан-4-ил]ацетамид,

2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-(1-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-4-ил)ацетамид, или

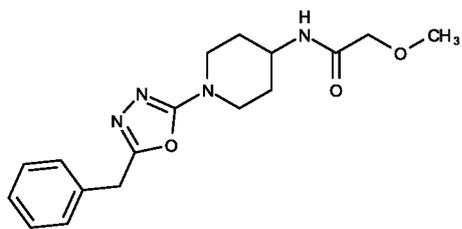
2-(4-хлор-3-фторофенокси)-*N*-(1-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-4-ил)ацетамид.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-24 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

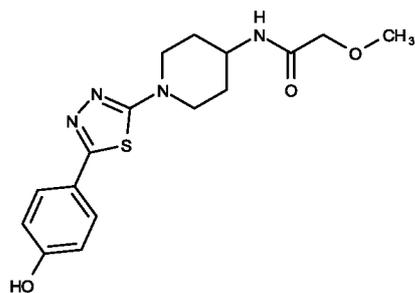
26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп.1-24 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-24 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из лейкодиistroфии, синдрома умственной отсталости, нейродегенеративных заболеваний и нарушений, неопластических заболеваний, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболических заболеваний, заболеваний глаз, а также заболеваний, выбранных из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.

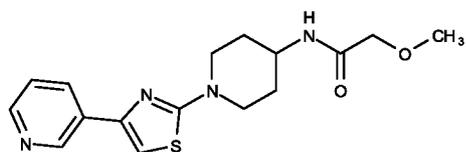
28. Соединение по любому из пп. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, при условии, что следующие соединения или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер исключены:



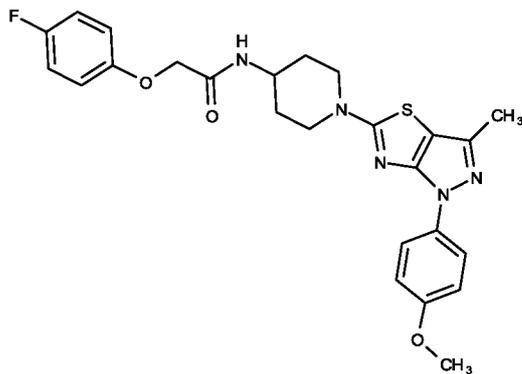
CAS 2249353-57-7,



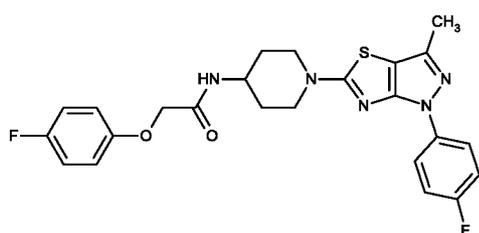
CAS 2178343-25-2,



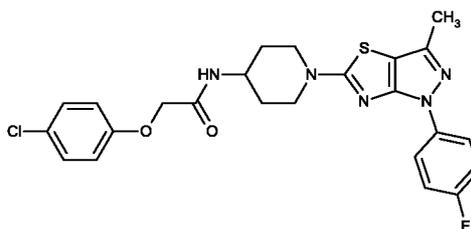
CAS 1787882-10-3,



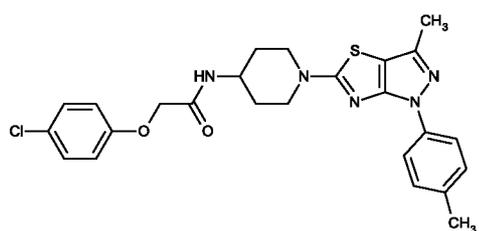
CAS 1359473-07-6,



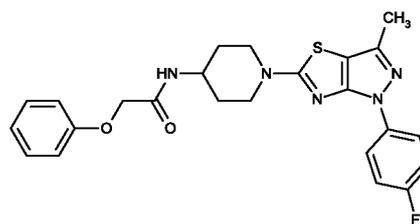
CAS 1359350-08-5,



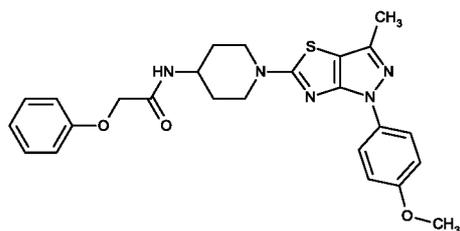
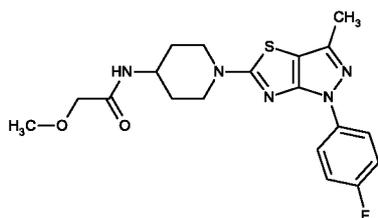
CAS 1359344-31-2,



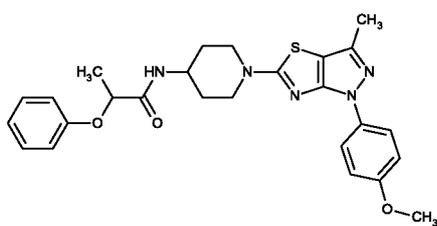
CAS 1359336-90-5,



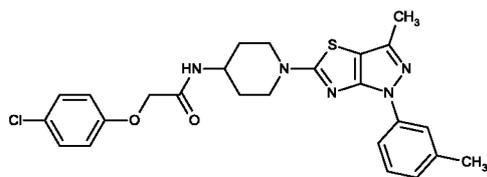
CAS 1359336-66-5,



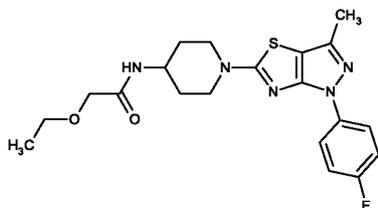
CAS 1359336-61-0,



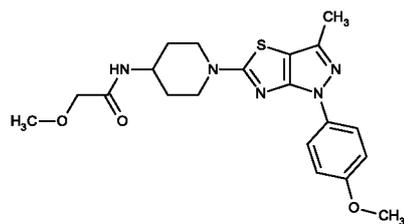
CAS 1359336-44-9,



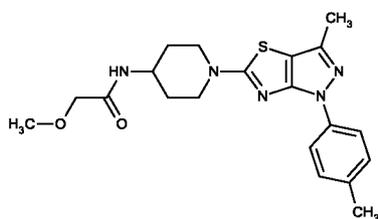
CAS 1359336-20-1,



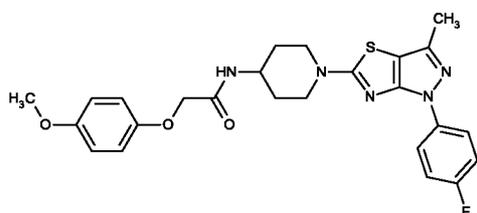
CAS 1359333-46-2,



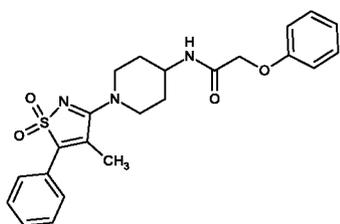
CAS 1359332-65-2,



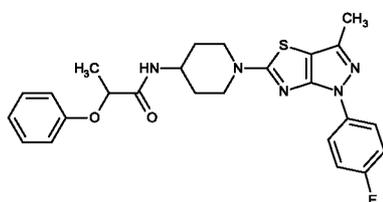
CAS 1359332-51-6



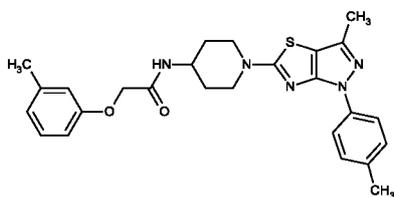
CAS 1359302-83-2,



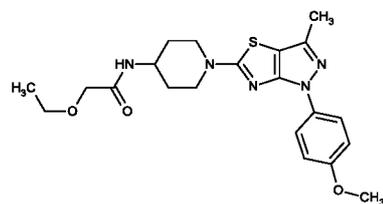
CAS 1358827-44-7,



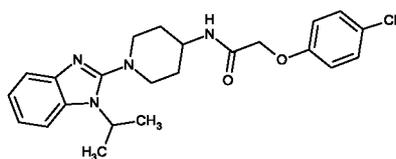
CAS 1358394-09-8,



CAS 1358197-91-7,



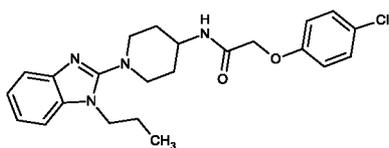
CAS 1358024-48-2,



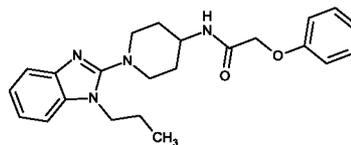
CAS 1357895-59-0,

CAS 1081373-74-1,

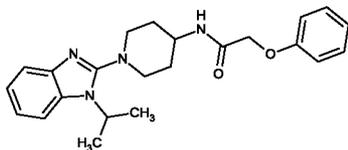




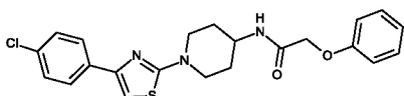
CAS 1081355-27-2,



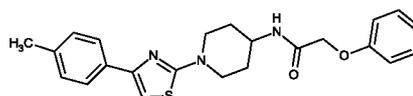
CAS 1048794-79-1,



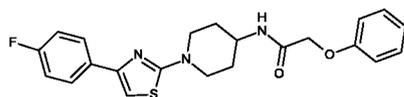
CAS 1048794-49-5,



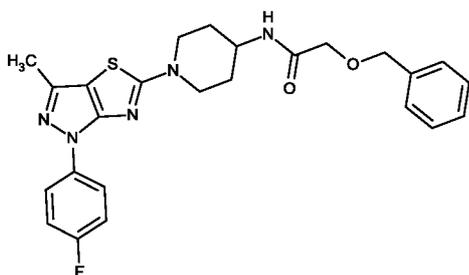
CAS 878694-03-2,



CAS 878693-99-3,

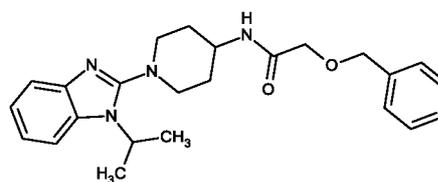


CAS 878693-72-2,



CAS 1358737-82-2

и



CAS 1047557-93-6.