

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292860 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.25(22) Дата подачи заявки
2021.04.22

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Nrf2

(31) 2005863.2

(32) 2020.04.22

(33) GB

(86) PCT/GB2021/050973

(87) WO 2021/214470 2021.10.28

(71) Заявитель:
С4Х ДИСКАВЕРИ ЛИМИТЕД (GB)

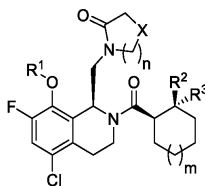
(72) Изобретатель:

Лукас Кэти Луиз, Рэй Николас
Чарльз, Сьюард Эйлин Мэри, Хинд
Джордж (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Соединения характеризуются структурной формулой I, определенной в данном документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2.



A1

202292860

202292860

A1

ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ NRF2

ВВЕДЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2 и/или ингибированием белок-белковых взаимодействий Keap1-Nrf2.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Ядерный фактор-2, родственный эритроидному фактору-2 (Nrf2), представляет собой транскрипционный фактор с основным доменом типа лейциновой застёжки (bZIP) и является представителем семейства Cap 'n' Collar (CNC) транскрипционных факторов. Он является главным ключом в индуцируемой системе клеточной защиты, опосредовании экспрессии более 100 генов, связанных с окислительным стрессом, которые включают ферменты детоксикации фазы I и II и антиоксидантные белки. Все данные гены содержат антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) в регуляторных областях своих промоторов, который является мишенью для связывания Nrf2. В основных условиях уровни Nrf2 находятся под строгим контролем адапторного белка Keap1, цитозольного актин-связанного репрессорного белка, который связывается с Nrf2 и приводит к протеасомной деградации посредством комплекса убиквитинлигазы E3 на основе Cul3. В условиях окислительного стресса Keap1 инактивируется, что приводит к увеличению уровня *de novo* синтезированного Nrf2, который подвергается транслокации в ядро, связывается с ARE, при этом происходит повышение экспрессии цитопротекторных генов.

[0003] Было показано, что экспрессия mRNA Nrf2 у субъектов с COPD была значительно ниже экспрессии у контрольных субъектов, и уровень mRNA Nrf2 отрицательно коррелировал с числом условных лет курения. Уровень белка Nrf2 у субъектов с COPD был значительно ниже уровня у контрольных субъектов. Апоптоз клеток A549, индуцированный CSE, увеличивался зависимым от времени и зависимым от концентрации образом и значительно увеличивался при нокдауне Nrf2 (Yamada, *BMC Pulmonary Medicine*, doi:10.1186/s12890-016-0189-1). Следовательно, повышение уровней Nrf2 в легких пациентов с COPD должно приводить к снижению интенсивности воспалительных процессов, которые приводят к пагубным модификациям структуры легкого, и замедлять

прогрессирование заболевания. Также можно ожидать, что Nrf2 покажет благоприятные результаты при других респираторных заболеваниях, при которых присутствуют компоненты окислительного стресса (Cho, *Toxicol Appl Pharmacol*, doi: 10.1016/J.taap.2009.07.024), таких как острая, хроническая и тяжелая астма (Sussan, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, doi:10.1152/ajplung.00398.2014), острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной дисфункции или без него (Yan, *Free Radical Biol Med*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.557; de la Vega *Curr Pharmacol Rep*, doi:10.1007/s40495-016-0053-2), легочный фиброз, в том числе идиопатический легочный фиброз (Kikuchi, *Respir Res*, doi:10.1186/1465-9921-11-31) и муковисцидоз (Chen, *PLoS One*, doi:10.1371/journal.pone.0003367). Действительно, комбинация цитопротекции путем восстановления окислительно-восстановительного и белкового гомеостаза, содействие разрешению воспаления и облегчение восстановления в легких с помощью активаторов Nrf2 продемонстрировала их потенциал для лечения COVID-19 (Cuadrado et al, *Trends Pharmacol Sci*, doi:10.1016/j.tips.2020.07.003).

[0004] На моделях атеросклероза, ишемии, реперфузии, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности было продемонстрировано свойство Nrf2 обеспечивать защиту сердца (Chen, *Physiol Genomics*, doi:10.1152/physiolgenomics.00041.2017). Недавно завершили исследования фазы II активатора Nrf2, бардоксолон-метила, на пациентах с легочной артериальной гипертензией (ПАН), при этом продолжается исследование фазы III, основанное на значительных улучшениях по показателю «дистанция, проходимая за 6 минут». Бардоксолон вступает в реакцию с Keap1 с образованием ковалентной связи, но также следует ожидать, что соединения, активирующие Nrf2 посредством механизмов, альтернативных связыванию Keap1, будут терапевтически применимыми при ПАН, особенно у пациентов, у которых также имеется сопутствующее нарушение со стороны соединительной ткани (CTD), такое как склеродермия или красная волчанка. Окислительный стресс повышается в пораженном миокарде, что приводит к возрастанию уровней активных форм кислорода, которые оказывают негативное воздействие на сердечную функцию (Bolli, *Circ*, doi: 10.1161/circ.76.2.3111744). Было показано, что активация Nrf2 подавляет окислительный стресс миокарда, апоптоз клеток сердца, гипертрофию, фиброз и нарушение функции миокарда на мышинных моделях перегрузки давлением (Wang, *J Card Failure*, doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.003) и защищает от сердечной ишемии/реперфузионного повреждения на моделях грызунов (Zhang, *J Mol Cell Cardiol*, doi:10.1016/j.yjmcc.2010.05.01). Кроме того, избыточная выработка оксидантов, наносящих ущерб механизмам антиоксидантной защиты в сердечно-сосудистой системе,

также была описана при метаболических заболеваниях, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет, где активация Nrf2 также была предложена в качестве перспективной терапевтической стратегии (da Costa, *Front Pharmacol.*, doi:10.3389/fphar.2019.00382). Кроме того, активатор Nrf2, сульфорафан, снижает выработку глюкозы в печени и улучшает контроль уровня глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа (Axelsson, *Sci Transl Med.*, doi: 10.1126/scitranslmed.aah4477) и было показано, что бардоксолол-метил вызывает потерю веса у пациентов с ожирением в целом пропорционально исходному BMI наряду с улучшением гликемического контроля (Chertow et al, *J Diabetes Complications*, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.005). Возрастная митохондриальная дисфункция и окислительное повреждение являются основными причинами многочисленных проблем со здоровьем, включая саркопению и сердечно-сосудистые заболевания, и лечение стареющих мышечных активатором Nrf2, представляющим собой сульфорафан, восстанавливало активность Nrf2, функцию митохондрий, функцию сердца, переносимость физических нагрузок, толерантность к глюкозе и активацию/дифференцировку сателлитных клеток скелетных мышц (Bose et al., *Aging cell*, doi:10.1111/acel.13261). Таким образом, ожидается, что лекарственные средства, приводящие к активации Nrf2, должны быть применимы при целом ряде сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, включая без ограничения атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, диабетическую нефропатию, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет (1 типа или 2 типа) и инсулинорезистентность.

[0005] Субарахноидальное кровоизлияние (SAH) представляет собой тяжелейшее состояние с высокой болезненностью и высокими уровнями смертности вследствие отсутствия эффективной терапии. Раннее повреждение головного мозга (EBI) и спазм сосудов головного мозга (CVS) представляют собой два наиболее важных патофизиологических механизма повреждения головного мозга и являются признаками неблагоприятных исходов для пациентов с SAH (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0261474, *SFX01 After Subarachnoid Haemorrhage (SAS)*). Доказательства, полученные при экспериментальном исследовании SAH, указывают на защитную роль пути Nrf2/ARE в EBI и CVS после SAH. Введение сульфорафана (SFN) крысам после SAH увеличивает активность пути Nrf2-ARE, ослабляет спазм сосудов в базилярных артериях и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (Zhao, *Brain Res.*, doi:10.1016/j.brainres.2016.09.035). Внутримозговое кровоизлияние (ICH) представляет

собой первичное событие у 10-15% из 15 миллионов случаев инсульта, происходящих ежегодно по всему миру. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что активаторы Nrf2 быстро увеличивали экспрессию HO-1 в астроцитах и снижали их уязвимость к действию гемоглобина или гемина. Системное лечение с помощью низкомолекулярных активаторов Nrf2 повышало экспрессию HO-1 в периваскулярных клетках, в частности астроцитах. При тестировании на мышинных или крысиных моделях ИЧН активаторы Nrf2 постоянно демонстрировали защитный эффект, улучшая барьерную функцию и ослабляя отек, воспаление, гибель нейронов и неврологические дефициты (Chen-Roetling, *Curr Pharm Des*, doi:10.2174/1381612822666161027150616). Ишемический инсульт индуцирует активные формы кислорода, вызывая окислительные и воспалительные ответы при ишемическом поражении головного мозга. На настоящий момент рекомбинантный тканевой активатор плазминогена является единственным доступным средством терапии для лечения ишемического инсульта. Однако лечение не предупреждает окислительный стресс и воспаление при ишемическом поражении головного мозга. D3T, серосодержащее дитиолэтионовое соединение, содержится в овощах семейства Крестоцветные, причем сообщалось, что оно индуцирует антиокислительные гены за счет активации Nrf2. Было показано, что D3T (Yen, *J Immunol* 2017, 198 (1 supplement) 206.20) ослабляет инфаркт головного мозга и уменьшает интенсивность проявления неврологических дефицитов у животных с инсультом. Кроме того, D3T снижало инфильтрацию в ЦНС воспалительных иммунных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, при ишемическом поражении головного мозга. Более того, D3T-индуцированное подавление выработки воспалительных цитокинов наблюдали в микроглии дикого типа, но не в микроглии, дефицитной по Nrf2. Более того, защитный эффект D3T, заключающийся в ослаблении инфаркта при ишемическом поражении головного мозга, исчезает у дефицитных по Nrf2 животных с инсультом и у животных с инсультом, которым вводили ингибитор HO-1. Такие результаты позволяют предположить, что D3T-опосредованное подавление воспаления при ишемическом поражении головного мозга опосредуется за счет пути Nrf2/HO-1, и, следовательно, целенаправленное воздействие на путь Nrf2/HO-1 может представлять собой перспективную терапевтическую стратегию для уменьшения интенсивности воспаления нервной ткани при ишемическом инсульте.

[0006] Полагают, что Nrf2 играет ключевую роль при некоторых типах гемоглобинопатии, таких как бета-талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD). SCD представляет собой рецессивное наследственное нарушение, вызванное одной миссенс-мутацией, которая приводит к появлению гемоглобина S с мутантным белком бета-глобином (HbS). При низких концентрациях кислорода HbS полимеризуется, что приводит к появлению

деформированных красных кровяных клеток, которые подвержены разрыву, при этом они высвобождают свободный гем в плазму крови. Обусловленные этим окислительный стресс и воспаление приводят к повреждениям во многих органах тела. Было показано, что разрушение *Keap1* и обусловленная этим конститутивная активация *Nrf2* приводят к улучшенным исходам в SCD-модели на мышах (Zhu, *Blood*, doi:10.1182/blood-2017-10-810531; Keleku-Lukwete *PNAS*, doi:10.1073/pnas.1509158112). Было показано, что активация *Nrf2* замедляет прогрессирование гемолитической анемии и дисфункции органов (Ghosh, *JCI Insight*, doi: 10.1172/jci.insight.81090), а утрата функции *Nrf2* ухудшает патофизиологию SCD у мышей, трансгенных по SCD (Zhu, *Blood*, doi.org/10.1182/blood-2017-10-810531). Глобальная активация *Nrf2* с помощью известного соединения D3T снижает летальность в модели острого грудного синдрома, индуцированного гемом, на мышах, трансгенных по SCD (Ghosh, *Brit. J. Haematology* doi: 10.1111/bjh.15401). Кроме того, также было показано, что активаторы *Nrf2* модулируют экспрессию фетального гемоглобина (HbF) за счет непосредственного связывания с промотором гамма-глобина и модификации структуры хроматина в локусе бета-глобина. В случае серповидных эритроидных клеток *Nrf2* обеспечивает уникальные положительные результаты за счет индуцирования HbF, служащего для ингибирования полимеризации гемоглобина S и защиты от окислительного стресса, обусловленного хроническим гемолизом (Zhu et al, *Exp Biol Med* doi: 10.1177/1535370219825859). Таким образом, разработка низкомолекулярных активаторов *Nrf2* потенциально может уменьшать клиническую степень тяжести серповидно-клеточной анемии и других заболеваний, таких как бета-талассемия, при которых повышение уровня HbF оказывает положительный эффект.

[0007] Функция *Nrf2* изменяется при многих нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, рассеянный склероз и наследственная атаксия Фридрейха (Dinkova-Kostova, *FEBS*, doi:10.1111/febs.14379). Активация *Nrf2* смягчает многие патогенные процессы, вовлеченные в такие нейродегенеративные расстройства, за счет активации механизмов антиоксидантной защиты, ингибирования воспаления, улучшения митохондриальной функции и поддержания белкового гомеостаза. Для низкомолекулярных фармакологических активаторов *Nrf2* показаны защитные эффекты на многочисленных животных моделях нейродегенеративных заболеваний (Joshi, *Neurobiol Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.004; Alarcon-Aguilar, *Neurobiol Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.143) и в культурах клеток человека, экспрессирующих мутантные белки. Текфидера (диметилфумарат) активирует *Nrf2* (в дополнение к другим

механизмам), и она одобрена в США для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Активатор Nrf2, омавелоксолон (RTA-408), в настоящее время проходящий испытания фазы II в отношении лечения наследственного нейродегенеративного расстройства, атаксии Фридрейха, удовлетворил требования касаясь его первичной конечной точки, заключающиеся в изменении по модифицированной шкале оценок атаксии Фридрейха (mFARS) относительно плацебо после 48 недель лечения. Следовательно, целенаправленное воздействие на передачу сигнала с участием Nrf2 может обеспечивать возможный метод лечения для отсрочки проявления, замедления прогрессирования и уменьшения интенсивности симптомов нейродегенеративных расстройств. Из-за роли окислительного стресса и митохондриальной дисфункции в расстройствах ЦНС также было предложено лечение хронической боли и шизофрении с помощью активаторов Nrf2.

[0008] Ревматоидный артрит (RA) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает хроническое воспаление суставов и характеризуется периодами обострений заболевания и ремиссиями. Иногда могут поражаться множественные суставы, что приводит к постоянному разрушению и деформации сустава. Было обнаружено, что Nrf2 активирован в суставах мышей с артритом и пациентов с RA. Мыши, нокаутные по Nrf2, имеют более тяжелые поражения хряща и более выраженное окислительное повреждение, при этом экспрессия генов-мишеней для Nrf2 усиливается у мышей с Nrf2 дикого типа, а не у нокаутных мышей, в ходе развития артрита, индуцированного антителами (Wruck, *BMJ Annals of Rheumatic Diseases*, doi:10.1136/ard.2010.132720). В дополнение к этому, на животной модели ревматоидного артрита при применении переноса сыворотки крови от мышей, трансгенных по K/BxN, мышам с Nrf2(-/-) дефицит Nrf2 увеличивал частоту возникновения артрита, и животные демонстрировали распространенное заболевание, поражающее как передние, так и задние лапы (Maicas, *Antioxidants & Redox Signaling*, doi:10.1089/ars.2010.3835).

[0009] Язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD) представляют собой хронические рецидивирующе-ремиттирующие формы воспалительного заболевания кишечника (IBD), которые вызваны дисфункцией кишечного эпителия. Повреждение клеток кишечного эпителия может нарушать барьерную функцию кишечного эпителия, содействуя развитию аномального иммунного ответа и воспалительных состояний. Таким образом, интактный кишечный эпителий имеет первостепенное значение для здорового кишечника, и цитопротекторные средства, которые могут целенаправленно воздействовать на клетки кишечного эпителия, оказывали бы положительный эффект при лечении UC и CD. Уровни антиоксидантов и биомаркеры окислительного стресса, как правило, коррелируют с

тяжестью заболевания в IBD, и количество полногеномных ассоциативных исследований связывают однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), ассоциированные с IBD, с несколькими генами, вовлеченными в ответ на окислительный стресс, многие из которых контролируют посредством Nrf2 (Khor et al, *Nature*, doi:10.1038/nature10209). CPUY192018, низкомолекулярный ингибитор белок-белкового взаимодействия Keap1-Nrf2 (и, следовательно, активатор Nrf2), продемонстрировал цитопротекторный эффект на экспериментальной модели UC, индуцированной под действием декстрансульфата натрия, как в клетках NCM460, так и в толстой кишке мыши (Lu, *Scientific Reports*, doi:10.1038/srep26585). Также было показано, что мыши, нокаутные по Nrf2, демонстрируют повышенную восприимчивость к колоректальному раку, ассоциированному с колитом (Khor, *Cancer Prev Res (Phila)*, doi:10.1158/1940-6207).

[0010] Фумадерм, смесь диметилфумарата (DMF) и трех солей моноэтилфумарата, получил разрешение в Германии в 1994 г. для лечения псориаза. Было показано, что близкая биоактивная форма DMF, представляющая собой монометилфумарат (MMF), повышает общие уровни Nrf2 и его уровни в ядре у первичных кератиноцитов мыши и приводит к усиленной экспрессии mRNA некоторых эффекторов, расположенных ниже в пути Nrf2, таких как гемоксигеназа-1 и пероксиредоксин-6 (Helwa, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, doi:10.1124/jpet.116.239715). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других кожных заболеваниях, таких как индуцированные облучением дерматит/повреждение кожи, атопический дерматит и заживление ран (Wu et al, *Mol Med Rep*. 2019 Aug;20(2):1761-1771).

[0011] Было показано, что активация Nrf2 оказывает положительные эффекты при заболеваниях как печени, так и почек. NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени) считается главной причиной хронического заболевания печени по всему миру. NAFLD представляет спектр заболеваний, некоторые из которых могут прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (HCC). Хотя все подтипы NAFLD повышают риск развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности, NASH (неалкогольный стеатогепатит) является основным диагностическим подтипом NAFLD, который указывает на предрасположенность пациентов к развитию цирроза и осложнений, связанных с печенью. В настоящее время имеются одобренные лекарственные средства для лечения NAFLD и NASH. Однако нокаут Nrf2 у мышей значительно усиливает предрасположенность к развитию NASH, стимулируемому либо рационом с дефицитом метионина и холина (MCD) (Chowdry, *Free Radic Biol Med*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.007), либо рационом с высоким содержанием жиров (HF) (Okada, *J Gastroenterol*, doi:10.1007/s00535-012-0659-z), и было показано, что

фармакологическая активация Nrf2 обращает развитие NASH на мышинных моделях (Sharma, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, doi:10.1016/j.jcmgh.2017.11.016). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других заболеваниях печени, таких как индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз. Молекулы окислительного стресса, такие как активные формы кислорода, накапливаются в почках животных моделей острой почечной недостаточности (AKI), в силу чего Nrf2 является временно и незначительно активированным. Генетическое или фармакологическое усиление активности Nrf2 в почечных канальцах в значительной степени уменьшает интенсивность повреждения, связанного с AKI, и предупреждает прогрессирование AKI в хроническое заболевание почек (CKD) за счет снижения окислительного стресса. Однако клиническое испытание фазы III, проводимое с ингибитором KEAP1, CDDO-Me или бардоксолон-метилом, на пациентах с CKD стадии 4 и сахарным диабетом 2 типа (T2DM) было остановлено из-за возникновения явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поскольку в недавних основных исследованиях накопились положительные эффекты ингибиторов KEAP1 на средних стадиях CKD, испытания фазы II были начаты повторно. Данные из продолжающихся проектов демонстрируют, что активатор Nrf2/ингибитор KEAP1 увеличивает скорость клубочковой фильтрации у пациентов с CKD стадии 3 и T2DM без опасений по поводу безопасности (Nezu, *Am J Nephrol*, doi:10.1159/000475890). Воспалительные реакции и окислительный стресс причастны к патогенезу фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), распространенного хронического заболевания почек с относительно неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными схемами лечения. CXA-10, который приводит к активации путей Nrf2, в настоящее время проходит клинические испытания в отношении фокально-сегментарного гломерулосклероза (FIRSTx - Исследование перорального приема CXA-10 при первичном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (FSGS); clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422510). В испытании фазы II было показано, что бардоксолон-метил приводит к значительному улучшению почечной функции у пациентов с одним из аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN) или FSGS после 12 недель лечения (<https://www.reatapharma.com/press-releases/reata-announces-positive-phase-2-data-for-bardoxolone-methyl-in-patients-with-focal-segmental-glomerulosclerosis-and-in-patients-from-all-four-cohorts-of-phoenix/>). Синдром Альпорта представляет собой вторую наиболее распространенную врожденную причину почечной недостаточности, вызванной генетическим дефектом в коллагене IV типа, компоненте при построении базальной мембраны клубочков. Поскольку полагают, что бардоксолон-метил воздействует на

лежащие в основе патологические процессы, ассоциированные с нарушением митохондриальной функции, воспалением и окислительным стрессом, в настоящее время его исследуют на таких пациентах, полагая, что активаторы Nrf2 будут потенциально применимы при данном заболевании.

[0012] Окислительный стресс играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании рака (Gorrini, *Nat Rev Drug Discov.*, doi:10.1038/nrd4002). Вследствие важности Nrf2 в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, считается, что он является цитопротекторным транскрипционным фактором и супрессором опухоли. При нижних гомеостатических уровнях Nrf2 может элиминировать ROS, канцерогены и другие средства, повреждающие ДНК, что ведет к ингибированию возникновения и метастазирования опухоли (Milkovic et al. *Redox Biol.* doi:10.1016/j.redox.2017.04.013). Компания Evgen в настоящее время проводит исследование "SFX-01 (комплекс сульфорафана-циклодекстрина) при лечении метастатического рака молочной железы и его оценка (STEM)" (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970682), которое предусматривает ER+/HER- метастатический рак молочной железы. Было показано, что производные бардоксолона предупреждают развитие рака легкого, индуцированного винилкарбаматом у мышей A/J (Liby, *Cancer Res.* doi:10.1158/0008-5472). Таким образом, активаторы Nrf2 могут играть роль в предупреждении рака.

[0013] Возрастная макулярная дегенерация (AMD) является основной причиной слепоты в западных странах, а окислительный стресс играет главную роль в патогенезе и прогрессировании AMD. Было показано, что активаторы Nrf2 способны защищать культивируемые клетки, имитирующие внешний слой сетчатки, от окислительного стресса, что предполагает возможность сохранения зрения у пациентов с ранней стадией AMD (Bellezza, *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1280). Кроме того, активаторы Nrf2 также могут применяться при других болезнях глаз, таких как эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и увеит.

[0014] Недавно также было высказано предположение, что активаторы Nrf-2 пригодны при лечении преэклампсии за счет подавления окислительного стресса и апоптоза эндотелиальных клеток (Jiang et al., *Oxid Med Cell Longev* doi: 10.1155/2021/8839394).

[0015] Следовательно, имеется существующая потребность в средствах, способных к активации Nrf2, учитывая роль Nrf2 при множестве показаний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, определенные в данном документе.

[0017] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0018] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[0021] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0022] Примеры заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, включают хроническую обструктивную болезнь легких, астму, легочную артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническое заболевание почек, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, наследственную атаксию Фридрейха, серповидно-клеточную анемию и неалкогольный стеатогепатит.

[0023] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[0024] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[0025] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[0026] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ синтеза соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе.

[0027] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые можно получать, или получаемые, или непосредственно получаемые с помощью способа синтеза, определенного в данном документе.

[0028] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые подходят для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

[0029] Предпочтительные, подходящие и необязательные признаки любого конкретного аспекта настоящего изобретения являются также предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого аспекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0030] Если не указано иное, следующий термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0031] Следует понимать, что ссылки на "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение наблюдаемых симптомов состояния. Следовательно, "осуществление лечения" или "лечение" медицинского состояния, расстройства или состояния включает: (1) предупреждение или замедление проявления клинических симптомов медицинского состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека,

который может страдать от медицинского состояния, расстройства или состояния или быть предрасположенным к ним, но еще не испытывает клинических или субклинических симптомов медицинского состояния, расстройства или состояния или они еще не проявлялись у него, (2) подавление развития медицинского состояния, расстройства или состояния, т. е. остановка, снижение скорости или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) смягчение или ослабление проявления заболевания, т. е. инициирование регресса медицинского состояния, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

[0032] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет меняться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, веса млекопитающего, подлежащего лечению, и т. п.

[0033] В данном описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на индивидуальные алкильные группы, такие как "пропил", ограничиваются только вариантом с прямой цепью, а ссылки на индивидуальные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", ограничиваются только вариантом с разветвленной цепью. Например, "(C1-6)алкил" включает (C1-4)алкил, (C1-3)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Аналогичные правила применимы к другим радикалам, например, "фенил(C1-6)алкил" включает фенил(C1-4)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

[0034] В данном описании термин "алкилен" включает двухвалентные алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Например, "C₁₋₄алкилен" включает метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен и бутилен.

[0035] В данном описании термин "алкокси" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, связанные одинарной связью с атомом кислорода. Например, "C₁₋₄алкокси" включает метокси, этокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

[0036] Термин "(C_{m-n})" или "группа (C_{m-n})", применяемый отдельно или в качестве префикса, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

[0037] "Циклоалкил" означает углеводородное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее атомы углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил. Бициклические кольца могут быть конденсированными или соединенными спиросвязью;

примеры бициклических циклоалкильных групп включают бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[1.1.1]пентан, спиро[2.4]гептан, бицикло[4.1.0]гептан и бицикло[2.2.1]гептан.

[0038] Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[0039] Термин "галогеналкил" применяется в данном документе для обозначения алкильной группы, в которой соответственно один или несколько атомов водорода были заменены атомами галогена (например, фтора). Примеры галогеналкильных групп включают фторалкильные группы, такие как $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, или перфторалкильные/алкокси-группы, такие как $-\text{CF}_3$ или $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[0040] Термин "гетероцикл" означает неароматическую(-ие) насыщенную(-ые) или частично насыщенную(-ые) моноциклическую(-ие), конденсированную(-ые), мостиковую(-ые) или спиробициклическую(-ие) гетероциклическую(-ие) кольцевую(-ые) систему(-ы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат приблизительно 3-12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов кольца, при этом 1-5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов-членов, предпочтительно 7-12 атомов-членов, в кольце. Бициклические гетероциклические кольца могут быть конденсированными, спиро- или соединенными мостиковой связью кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Азотсодержащие гетероциклы включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т. п. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротииенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, дигидроизоксазолил (такой как 4,5-дигидроизоксазолил), дигидропиридинил (такой как 1,2-дигидропиридинил или 1,6-дигидропиридинил), тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. В понятие "серосодержащие гетероциклы" также включены гетероциклы с окисленным атомом серы, содержащие группы SO или SO₂. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротииенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротииен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Подходящими представителями гетероциклических групп, несущих 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителей, являются, например,

2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклические группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Как будет понятно специалисту в данной области техники, любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством любого подходящего атома, как, например, посредством атома углерода или азота. Предпочтительно термин "гетероцикл" будет относиться к 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим кольцам, определенным выше.

[0041] В описании также используются составные термины для описания групп, содержащих более одной функциональной группы. Такие термины будут понятны специалисту в данной области техники. Например, C₁₋₄алкилен-C₃₋₇циклоалкил относится к C₁₋₄алкилену, замещенному C₃₋₇циклоалкильной группой.

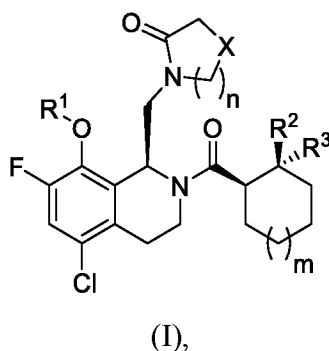
[0042] Термин "необязательно замещенный" относится либо к группам, структурам или молекулам, которые замещены, либо к группам, структурам или молекулам, которые не замещены.

[0043] В случае, если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что данное определение подразумевает, что все заместители выбраны из одной из указанных групп или заместители выбраны из двух или более указанных групп.

[0044] Фраза "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе как в общем плане, так и конкретным образом.

Соединения по настоящему изобретению

[0045] В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы I:



где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкилен- R^4 ;

R^2 выбран из CO_2H и тетразолила;

R^3 выбран из водорода и метила;

X представляет собой CR^5R^6 или O ;

R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или пиримидинил, где указанная триазолильная или пиримидинильная группа является необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси и циано; и необязательно конденсированной с циклоалкильным или гетероциклильным кольцом;

R^5 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^6 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; или

R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное циклоалкильное кольцо;

m равняется 0 или 1;

n равняется 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

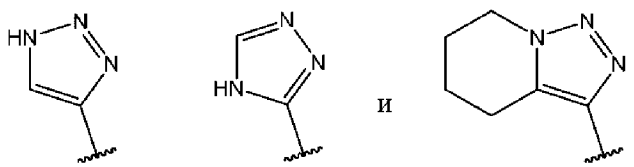
(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0046] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где, если не указано иное, каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, n и m имеет любое из значений, определенных в данном документе ранее или в любом из пунктов (1)–(54) далее в данном документе. Во избежание сомнений, объем настоящего изобретения охватывает соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где любое из определений заместителей, определенных в настоящем документе, может быть объединено с любым из других определений заместителей, также определенных в настоящем документе.

- (1) R^1 представляет собой C_{1-4} алкилен- R^4 ;
- (2) R^1 представляет собой CH_2-R^4 ;
- (3) R^1 представляет собой $CH_2CH_2-R^4$;
- (4) R^2 представляет собой CO_2H ;
- (5) R^2 представляет собой тетразолил;
- (6) R^3 представляет собой водород;
- (7) R^3 представляет собой метил;
- (8) R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;
- (9) R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила;
- (10) R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-3} фторалкила;
- (11) R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, дифторметила и трифторметила;
- (12) R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил-4-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;
- (13) R^4 представляет собой 1H-1,2,3-триазолил-4-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, дифторметила и трифторметила;

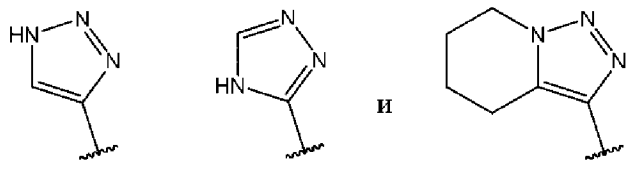
- (14) R^4 представляет собой 1-метил-1H-1,2,3-триазилил-4-ил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкилом, галогеном, OH, C_{1-3} алкокси или циано;
- (15) R^4 представляет собой 1-метил-1H-1,2,3-триазилил-4-ил, необязательно замещенный метилом, дифторметилом или трифторметилом;
- (16) R^4 представляет собой 1,2,4-триазилил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;
- (17) R^4 представляет собой 1,2,4-триазилил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-3} фторалкила;
- (18) R^4 представляет собой 1,2,4-триазилил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, дифторметила и трифторметила;
- (19) R^4 представляет собой 4H-1,2,4-триазол-3-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;
- (20) R^4 представляет собой 4H-1,2,4-триазол-3-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, дифторметила и трифторметила;
- (21) R^4 представляет собой 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкилом, галогеном, OH, C_{1-3} алкокси или циано;
- (22) R^4 представляет собой 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил, необязательно замещенный метилом, дифторметилом или трифторметилом;
- (23) R^4 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;
- (24) R^4 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

- (25) R^4 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, дифторметила и трифторметила;
- (26) R^4 представляет собой пиримидин-5-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси или циано;
- (27) R^4 представляет собой пиримидин-5-ил, необязательно замещенный метилом, дифторметилем или трифторметилем;
- (28) R^4 представляет собой 1,2,3-триазаол-4-ил, конденсированный с циклоалкильным или гетероциклическим кольцом;
- (29) R^4 представляет собой 1,2,3-триазол-4-ил, конденсированный с циклоалкильным или гетероциклическим кольцом;
- (30) R^4 выбран из одной из следующих групп:



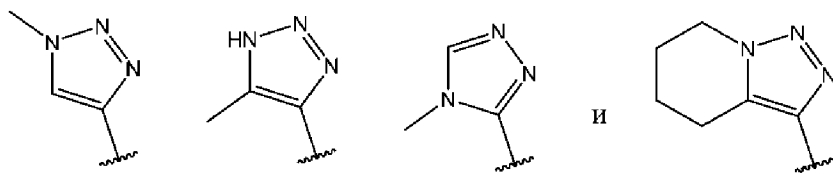
где указанная группа необязательно замещена C_{1-4} алкилом и C_{1-3} фторалкилом;

- (31) R^4 выбран из одной из следующих групп:



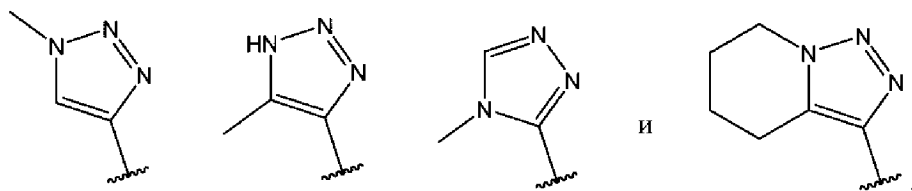
где указанная группа необязательно замещена метилом или дифторметилем;

- (32) R^4 выбран из одной из следующих групп:



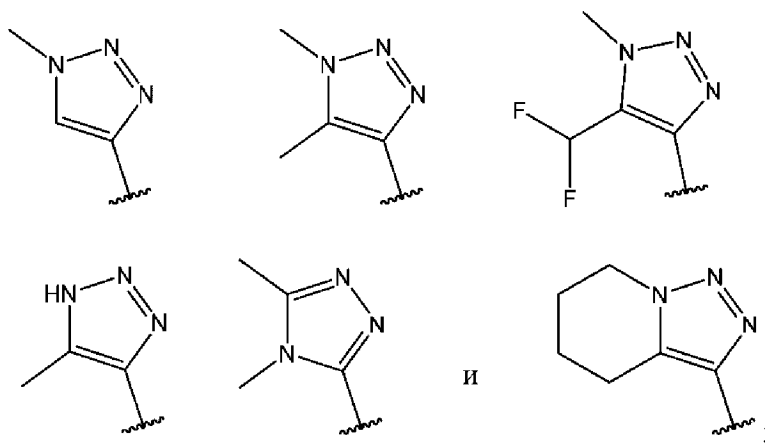
где указанная группа необязательно дополнительно замещена C_{1-4} алкилом и C_{1-3} фторалкилом;

- (33) R^4 выбран из одной из следующих групп:

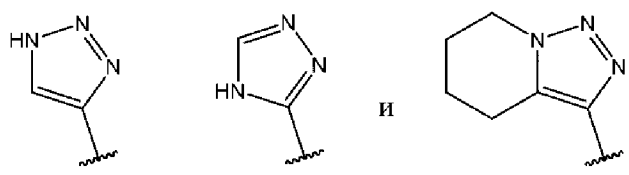


где указанная группа необязательно дополнительно замещена метилом, дифторметилом или трифторметилом;

(34) R^4 выбран из одной из следующих групп:

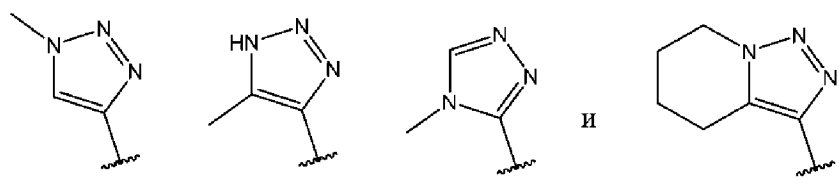


(35) R^1 представляет собой CH_2-R^4 , и R^4 выбран из одной из следующих групп:



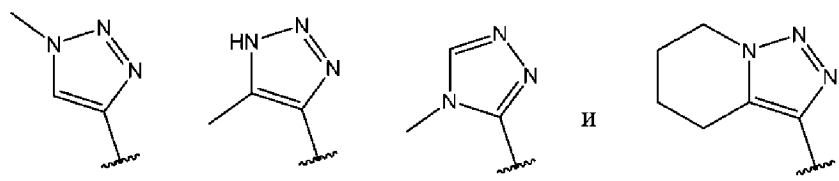
где указанная группа необязательно замещена C_{1-4} алкилом и C_{1-3} фторалкилом;

(36) R^1 представляет собой CH_2-R^4 , и R^4 выбран из одной из следующих групп:



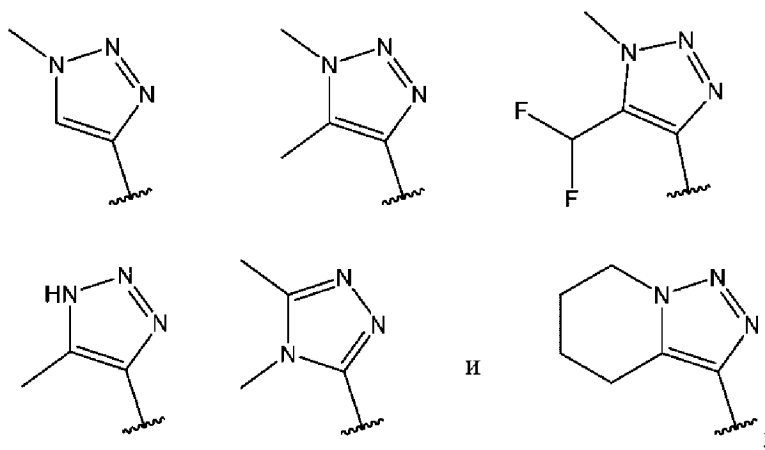
где указанная группа необязательно дополнительно замещена C_{1-4} алкилом и C_{1-3} фторалкилом;

(37) R^1 представляет собой CH_2-R^4 , и R^4 выбран из одной из следующих групп:

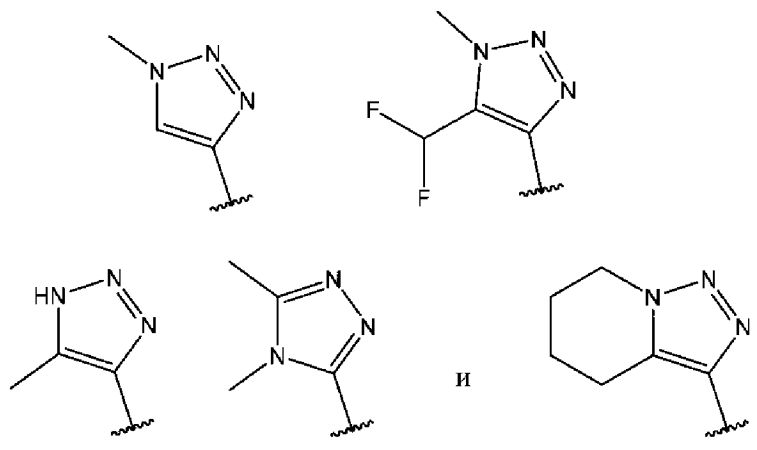


где указанная группа необязательно дополнительно замещена метилом, дифторметилом или трифторметилом;

(38) R^1 представляет собой CH_2-R^4 , и R^4 выбран из одной из следующих групп:



(39) R^1 представляет собой CH_2-R^4 , и R^4 выбран из одной из следующих групп:



- (40) X представляет собой O;
- (41) X представляет собой CR^5R^6 ;
- (42) R^5 выбран из водорода, метила, циклопропила и C_{1-3} фторалкила;
- (43) R^5 выбран из водорода и метила;
- (44) R^5 представляет собой метил;
- (45) R^6 выбран из водорода и метила;
- (46) R^6 представляет собой водород;
- (47) R^5 представляет собой метил, и R^6 представляет собой водород;
- (48) R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;
- (49) n равняется 1, и X представляет собой CR^5R^6 ;
- (50) n равняется 1, X представляет собой CR^5R^6 , R^5 представляет собой метил, и R^6 представляет собой водород;
- (51) n равняется 1, X представляет собой CR^5R^6 , и R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;
- (52) n равняется 2, и X представляет собой O;

(53) m равняется 0;

(54) m равняется 1.

[0047] Предпочтительно R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) или (35)–(39) выше. В одном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пункте (2) выше. В одном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пункте (39) выше.

[0048] Предпочтительно R^2 является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше. В одном варианте осуществления R^2 является таким, как определено в пункте (4) выше.

[0049] Предпочтительно R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше. В одном варианте осуществления R^3 является таким, как определено в пункте (7) выше.

[0050] Предпочтительно R^4 является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше. В одном варианте осуществления R^4 является таким, как определено в пунктах (32)–(34) выше. В одном варианте осуществления R^4 является таким, как определено в пункте (34) выше.

[0051] Предпочтительно X является таким, как определено в любом из пунктов (40)–(41) выше. В одном варианте осуществления X является таким, как определено в пункте (41) выше.

[0052] Предпочтительно R^5 является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше. В одном варианте осуществления R^5 является таким, как определено в пункте (44) выше.

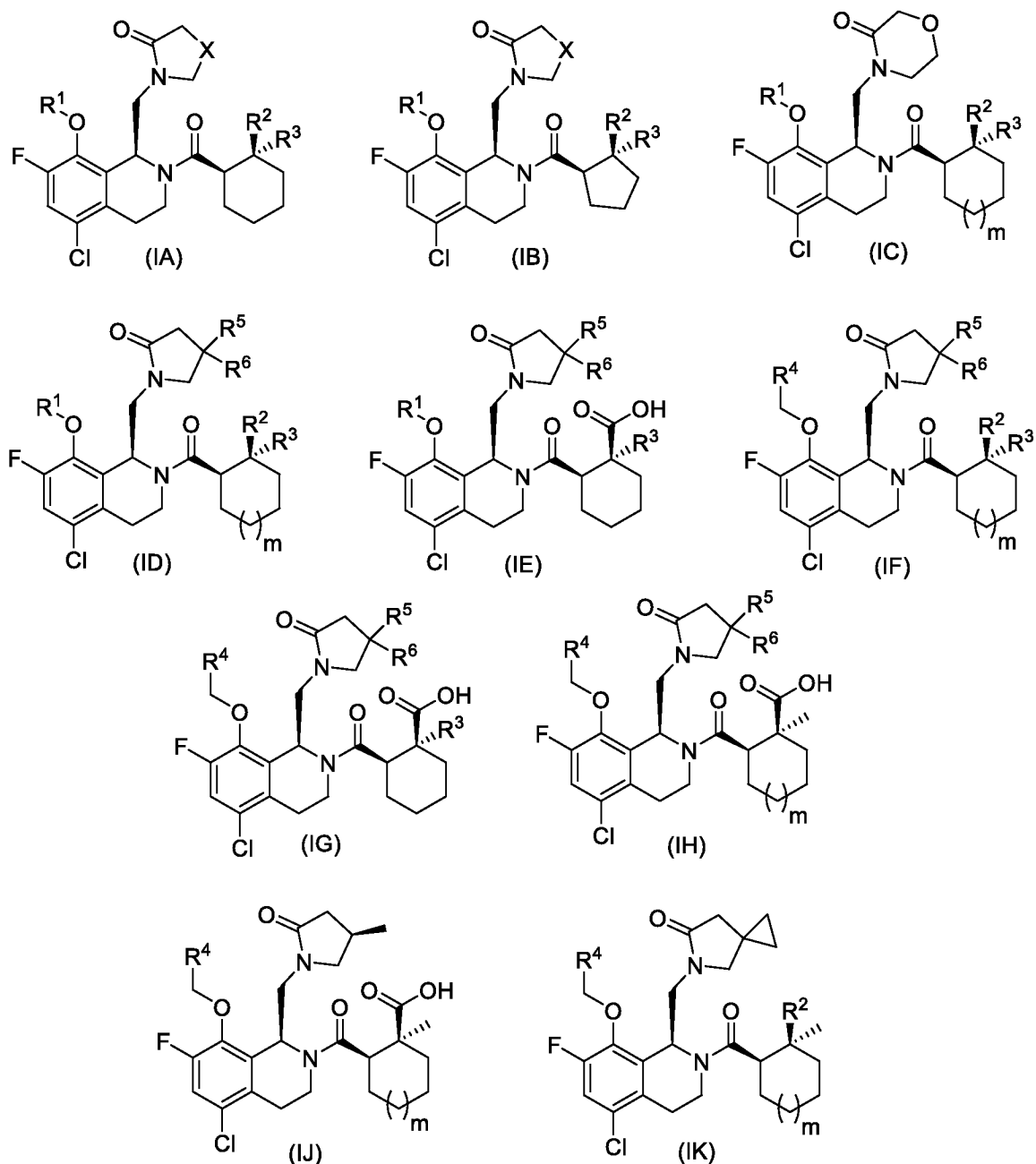
[0053] Предпочтительно R^6 является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше. В одном варианте осуществления R^6 является таким, как определено в пункте (46) выше.

[0054] Предпочтительно R^5 и R^6 являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше. В одном варианте осуществления R^5 и R^6 являются такими, как определено в пункте (48) выше.

[0055] Предпочтительно n является таким, как определено в любом из пунктов (49)–(52) выше. В одном варианте осуществления n является таким, как определено в пункте (49) выше.

[0056] Предпочтительно m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше. В одном варианте осуществления m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0057] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются одной из структурных формул IA–IK (которые представляют собой подформулы формулы I), показанных ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемую соль:



где

R^1 – R^6 , X и m являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0058] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) выше, R^2 является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, и X является таким, как определено в любом из пунктов (40)–(41) выше, при условии, что соединение формулы IA не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0059] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной выше, где R¹ является таким, как определено в пункте (2) выше, R² является таким, как определено в пункте (4) выше, R³ является таким, как определено в пункте (7) выше, и X является таким, как определено в пункте (41) выше.

[0060] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной выше, где R¹ является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) выше, R² является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R³ является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, и X является таким, как определено в любом из пунктов (40)–(41) выше.

[0061] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной выше, где R¹ является таким, как определено в пункте (2) выше, R² является таким, как определено в пункте (4) выше, R³ является таким, как определено в пункте (7) выше, и X является таким, как определено в пункте (41) выше.

[0062] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной выше, где R¹ является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) выше, R² является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R³ является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, и m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше.

[0063] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной выше, где R¹ является таким, как определено в пункте (2) выше,

R^2 является таким, как определено в пункте (4) выше, R^3 является таким, как определено в пункте (7) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0064] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) выше, R^2 является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, R^5 является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше, R^6 является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R^5 и R^6 являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, и m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше, при условии, что соединение формулы ID не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0065] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в пункте (2) выше, R^2 является таким, как определено в пункте (4) выше, R^3 является таким, как определено в пункте (7) выше, R^5 является таким, как определено в пункте (44) выше, R^6 является таким, как определено в пункте (46) выше, или R^5 и R^6 являются такими, как определено в пункте (48) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0066] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (1)–(3) выше, R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, R^5

является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше, R^6 является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R^5 и R^6 являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, при условии, что соединение формулы IE не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0067] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в пункте (2) выше, R^3 является таким, как определено в пункте (7) выше, R^5 является таким, как определено в пункте (44) выше, R^6 является таким, как определено в пункте (46) выше, или R^5 и R^6 являются такими, как определено в пункте (48) выше.

[0068] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной выше, где R^2 является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, R^4 является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше, R^5 является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше, R^6 является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R^5 и R^6 являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, и m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше, при условии, что соединение формулы IF не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0069] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной выше, где R² является таким, как определено в пункте (4) выше, R³ является таким, как определено в пункте (7) выше, R⁴ является таким, как определено в пункте (34) выше, R⁵ является таким, как определено в пункте (44) выше, R⁶ является таким, как определено в пункте (46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в пункте (48) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0070] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной выше, где R³ является таким, как определено в любом из пунктов (6)–(7) выше, R⁴ является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше, R⁵ является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше, R⁶ является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, при условии, что соединение формулы IG не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0071] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной выше, где R³ является таким, как определено в пункте (7) выше, R⁴ является таким, как определено в пункте (34) выше, R⁵ является таким, как определено в пункте (44) выше, R⁶ является таким, как определено в пункте (46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в пункте (48) выше.

[0072] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R⁴ является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше, R⁵ является таким, как определено в любом из пунктов (42)–(44) выше, R⁶ является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, и *m* является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше, при условии, что соединение формулы II не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0073] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой III, показанной выше, где R⁴ является таким, как определено в пункте (34) выше, R⁵ является таким, как определено в пункте (44) выше, R⁶ является таким, как определено в пункте (46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в пункте (48) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0074] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R⁴ является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше, и m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше.

[0075] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R⁴ является таким, как определено в любом из пунктов (32)–(34), такой как в пункте (34) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0076] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IK, показанной выше, где R² является таким, как определено в любом из пунктов (4)–(5) выше, R⁴ является таким, как определено в любом из пунктов (8)–(34) выше, и m является таким, как определено в любом из пунктов (53)–(54) выше, при условии, что соединение формулы IK не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

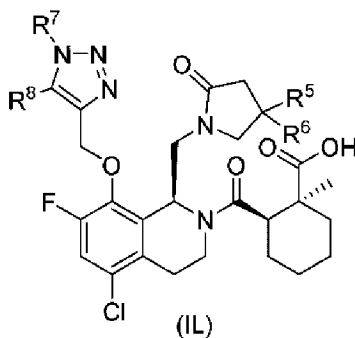
(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0077] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IK, показанной выше, где R² является таким, как определено в пункте (4) выше,

R^4 является таким, как определено в пункте (34) выше, и m является таким, как определено в пункте (54) выше.

[0078] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II (которая представляет собой подформулу формулы I), показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемую соль:



где R^5 и R^6 являются такими, как определено в данном документе ранее, и R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано или R^7 и R^8 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, при условии, что соединение формулы II не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5- α]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

[0079] В одном варианте осуществления соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R^5 является таким, как определено в любом из пунктов

(42)–(44) выше, R⁶ является таким, как определено в любом из пунктов (45)–(46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в любом из пунктов (47)–(48) выше, и R⁷ и R⁸ независимо выбраны из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила и C₁₋₂алкилен-C₃₋₇циклоалкила, или R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо.

[0080] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R⁵ является таким, как определено в пункте (44) выше, R⁶ является таким, как определено в пункте (46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в пункте (48) выше, и R⁷ и R⁸ независимо выбраны из метила, этила, дифторметила, трифторметила, циклопропила и CH₂-циклопропила, или R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо.

[0081] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R⁵ является таким, как определено в пункте (44) выше, R⁶ является таким, как определено в пункте (46) выше, или R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в пункте (48) выше, R⁷ представляет собой метил, и R⁸ представляет собой водород, метил или дифторметил.

[0082] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из следующего:

5-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-2-((1R,2S)-2-метил-2-(1H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он;

(1S,2R)-2-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

(1S,2R)-2-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((R)-4-метил-2-окспирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

(1S,2R)-2-(((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота;

(1S,2R)-2-(((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота или
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;
 или их фармацевтически приемлемые соли.

[0083] В одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих соединений:

5-(((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-2-((1*R*,2*S*)-2-метил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;
 или их фармацевтически приемлемых солей.

[0084] Различные функциональные группы и заместители, входящие в состав соединений по настоящему изобретению, как правило, выбирают так, чтобы молекулярная масса

соединения не превышала 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 750, например, менее 700 или менее 650.

[0085] Подходящие или предпочтительные признаки любых соединений по настоящему изобретению могут также быть подходящими признаками любого другого аспекта.

[0086] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени основной, например, кислотно-аддитивную соль, образованную с помощью, например, неорганической или органической кислоты, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислоты. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени кислотной, представляет собой соль щелочных металлов, например, натриевую или калиевую соль, соль щелочно-земельных металлов, например, кальциевую или магниевую соль, аммонийную соль или соль, образованную с помощью органического основания, что обеспечивает физиологически приемлемый катион, например, соль, образованную с помощью метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина, морфолина или трис-(2-гидроксиэтил)амин.

[0087] Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связей между их атомами или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереои́зомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а стереои́зомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение имеет асимметричный центр, например, связанный с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер можно характеризовать по абсолютной конфигурации его асимметричного центра и описывать согласно правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или с помощью способа, при котором по вращению молекулами плоскости поляризованного света изомеры обозначают как правовращающие или левовращающие (т. е. (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде смеси энантиомеров. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью".

[0088] Как правило, соединения по настоящему изобретению обладают одним или несколькими асимметрическими центрами; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не

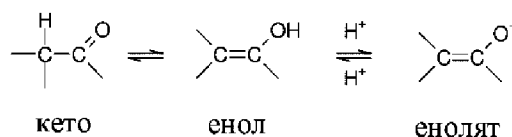
указано иное, описание или упоминание конкретного соединения в настоящем описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, диастереоизомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4-е издание J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, а также их смеси, обладающие активностью в отношении активации Nrf2.

[0089] Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые содержат одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); С может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и О может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O и т. п.

[0090] Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также в несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2.

[0091] Следует также понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2.

[0092] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде целого ряда разных таутомерных форм, и ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и при этом конкретно описана или показана только одна, все остальные формы все равно охватываются соединениями по настоящему изобретению. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные- и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрировано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



[0093] Соединения по настоящему изобретению, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать *N*-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает *N*-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием *N*-оксида. Конкретными примерами *N*-оксидов являются *N*-оксиды третичного амина или атома азота из азотсодержащего гетероцикла. *N*-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислительным средством, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, под авторством Jerry March, 4-е издание, Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, *N*-оксиды можно получить посредством процедуры от L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), при которой аминосоединение вводят в реакцию с *m*-хлорпероксибензойной кислотой (МСПВА), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[0094] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или гидроксигруппе в соединении по настоящему изобретению, и расщепляемые *in-vivo* амидные производные, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или аминогруппе в соединении по настоящему изобретению.

[0095] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, определенные в данном документе ранее, если их можно получать посредством органического синтеза и если они становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного за счет метаболических превращений предшественника

соединения, т. е. соединение формулы I может быть соединением, получаемым синтетическим путем, или соединением, получаемым метаболическим путем.

[0096] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I является таким, которое, исходя из обоснованной медицинской оценки, рассматривается как подходящее для введения в организм человека или животного без проявления нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности.

[0097] Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах.

- a) Methods in Enzymology, том 42, стр. 309-396, под редакцией K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, том 14; и
- h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

[0098] Эффекты *in vivo* соединения формулы I частично могут проявляться за счет одного или нескольких метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы I. Как определено в данном документе ранее, эффекты *in vivo* соединения формулы I могут также проявляться за счет метаболических превращений предшественника соединения (пролекарства).

[0099] Также следует понимать, что соединения формулы I также могут быть ковалентно связаны (в любом подходящем положении) с другими группами, такими как, например, солюбилизирующие фрагменты (например, PEG-полимеры), фрагменты, обеспечивающие возможность их прикрепления к твердой подложке (такие как, например, биотинсодержащие фрагменты), и лиганды для целенаправленного воздействия (такие как антитела или фрагменты антител).

Синтез

[00100] Следует понимать, что все предложенные условия реакций в описании способов синтеза, описанных ниже, и в упоминаемых способах синтеза, которые применяются для получения исходных материалов, в том числе выбор растворителя, среды

для проведения реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00101] Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных участках молекулы, должны быть совместимы с применяемыми реагентами и условиями реакции.

[00102] Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных процедур органической химии. Получение таких исходных материалов описано в рамках следующих иллюстративных вариантов способа и в пределах прилагаемых примеров. В качестве альтернативы необходимые исходные материалы можно получить посредством процедур, аналогичных проиллюстрированным процедурам, которые находятся в пределах квалификации среднего специалиста в области органической химии.

[00103] Следует понимать, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению с помощью способов, описанных ниже, или в ходе синтеза определенных исходных материалов может быть необходимо защитить определенные группы заместителей для предотвращения нежелательных реакций с их участием. Специалисту в области химии будет понятно, когда такая защита является необходимой, и каким образом такие защитные группы можно вводить, а позже удалять.

[00104] Информацию о примерах защитных групп см. в одном из множества общих руководств по данной теме, например, "Protecting groups in Organic Synthesis (3-е изд.), John Wiley & Sons, NY (1999)", T. Greene & P. Wuts. Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии как подходящий для удаления указанной защитной группы, при этом такие способы выбирают так, чтобы удаление защитной группы оказывало минимальное влияние на группы, находящиеся в других местах молекулы.

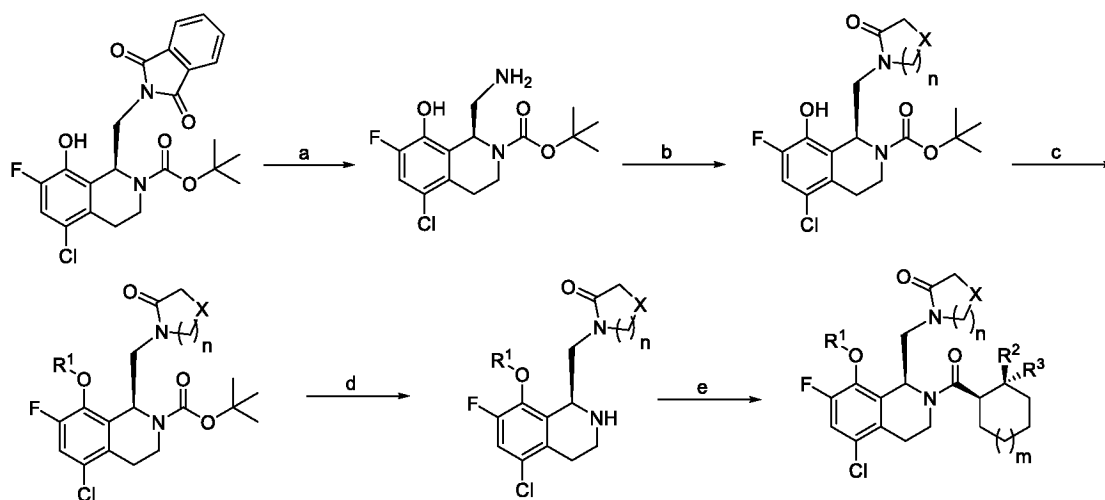
[00105] Таким образом, если реагенты содержат, например, такие группы, как амино-, карбокси- или гидроксигруппы, то может быть необходимо защитить группу в некоторых реакциях, упоминаемых в данном документе.

[00106] В качестве примера, подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензоильная. Условия снятия защиты для упомянутых выше защитных групп безусловно меняются в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная, или алкоксикарбонильную группу, или ароильную группу можно

удалять посредством, например, гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламин, или гидразином.

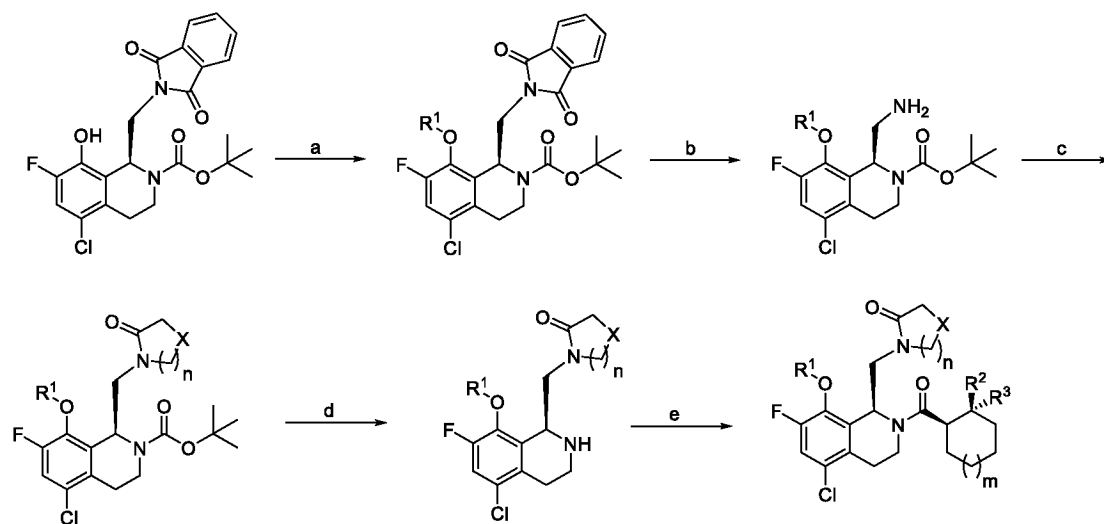
[00107] Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать известным образом, различными способами. Соединения формулы I можно получать с помощью приведенных ниже способов, с помощью способов, приведенных в разделе экспериментов, или с помощью аналогичных способов. Описанные пути иллюстрируют лишь некоторые из способов, которые можно применять для синтеза соединений формулы I, и специалисту в данной области техники будет понятно, что порядок стадий реакции не ограничен описанными стадиями. Также следует понимать, что определение нуклеофила и электрофила не ограничено тем, что описано в данном документе, и в некоторых случаях может потребоваться поменять определения местами. Разные подходы к стратегии химического синтеза описаны в "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2-е издание, S. Warren и P. Wyatt (2008).

Общий способ А



[00108] В типичной процедуре синтеза фталимид, если он применяется в качестве защитной группы, удаляют с применением типичных реагентов (например, гидразина) и амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами, чтобы внедрить требуемый лактам. Третья стадия предусматривает внедрение требуемого эфира посредством общепринятых способов, таких как алкилирование с помощью алкилгалогенида или активированного спирта (например, мезилата, трифлата) или реакция Мицунобу с применением таких реагентов, как DBAD или DEAD, и подходящего фосфина. Защитную Вос-группу затем удаляют, как правило, посредством обработки с помощью HCl. На пятой стадии циклоалкильная кислотная группа может быть активирована для реакции с амином тетрагидроизохинолинового (THIQ) остова. Типичные реагенты амидного сочетания, такие как HATU или CDI, применяют для активации кислоты.

Общий способ В



[00109] В дополнительной типичной процедуре порядок стадий может быть изменен по сравнению с общим способом А. Требуемый эфир внедряют на первой стадии, причем снова посредством общепринятых способов, описанных в приведенном выше общем способе А. Фталимидную защитную группу удаляют на второй стадии, и амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами для внедрения требуемого лактама. Затем защитную Вос-группу удаляют, и затем на пятой стадии можно вводить фрагмент циклоалкиламида.

[00110] THIQ-остов может быть сконструирован в соответствии с путем, указанный на схеме 1.

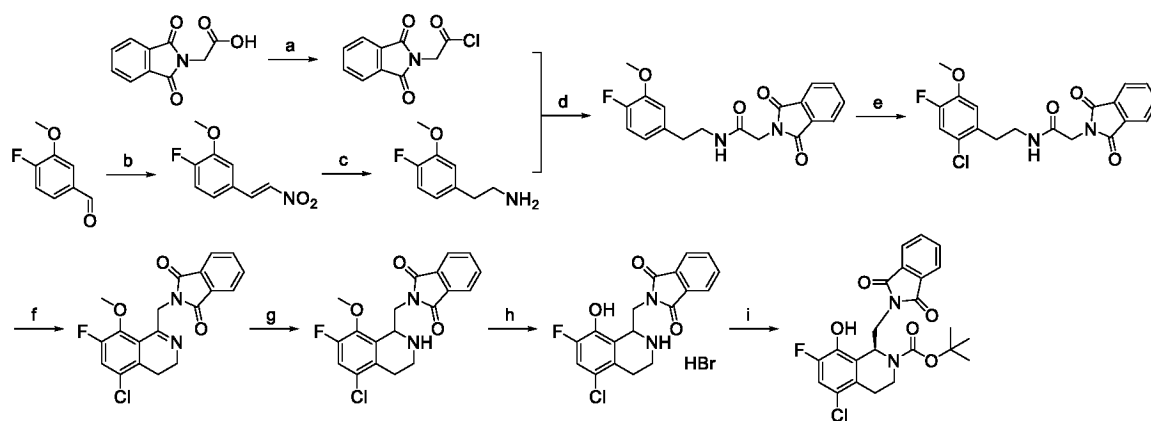


Схема 1: а) SOCl_2 , EtOAc; б) ацетат аммония, CH_3NO_2 , AcOH; в) LiAlH_4 , THF; г) DIPEA, DCM; е) NCS, DMF; ф) P_2O_5 , сульфолан; г) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, DCM; з) BBr_3 , DCM; и) хиральная SFC-хроматография.

[00111] Соединения, в которых R^2 представляет собой $-\text{COOH}$, можно превратить в тетразолил посредством реакции подходящего нитрила с азидом, как показано на схеме 2.

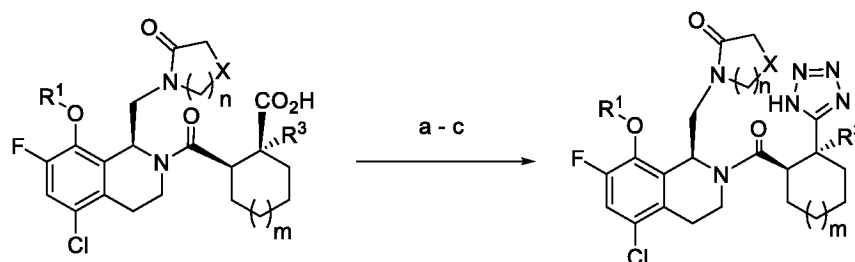


Схема 2: а) HATU, DIPEA, NH_4Cl , DMF; б) POCl_3 , имидазол, пиридин; в) $^n\text{Bu}_3\text{SnN}_3$, ксилол.

[00112] Соединения по настоящему изобретению, в которых группа $-\text{NR}^4\text{R}^5$ представляет собой пирролидинон, могут быть получены из промежуточных соединений, в которых $-\text{NR}^4\text{R}^5$ представляет собой фталимидную группу, посредством удаления фталимидной группы с помощью гидразина, с последующим превращением полученного первичного амина в пирролидинон путем реакции с соответствующим лактоном или сложным ω -галогенэфиром в соответствии с путями, указанными на схеме 3.

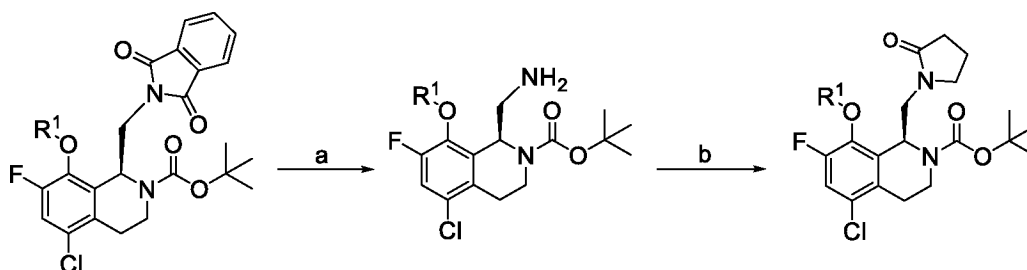


Схема 3: а) N_2H_4 , EtOH; б) метил-4-бромбутаноат, Et_3N , PhMe.

Фармацевтические композиции

[00113] Соединения по настоящему изобретению в большинстве случаев, но не обязательно, будут составлять в фармацевтические композиции перед введением пациенту.

Следовательно, согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавитель или носитель.

[00114] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде нерасфасованной формы, при этом безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно извлекать и затем давать пациенту, как, например, в случае порошков или сиропов. В качестве альтернативы фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде стандартной лекарственной формы, при этом каждая физически дискретная единица содержит безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению. При получении в виде стандартной лекарственной формы фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, содержат от 1 мг до 1000 мг.

[00115] Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, капсул, капсуловидных таблеток, пилюлей, пастилок, порошков, сиропов, настоек, суспензий, растворов, эмульсий, саше и крахмальных капсул), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, лосьонов, растворов, паст, спреев, пенки и гелей), для трансдермального введения, такого как посредством трансдермальных пластырей, для введения путем ингаляции (например, в виде сухих порошков, аэрозолей, суспензий и растворов), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

[00116] Применяемое в данном документе "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, задействованные в придании формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждое вспомогательное вещество должно быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, таким образом предотвращаются взаимодействия, которые будут значительно снижать эффективность соединения по настоящему изобретению при введении пациенту, и взаимодействия, которые будут приводить к фармацевтическим композициям, которые не являются

фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждое вспомогательное вещество должно иметь достаточно высокую чистоту, чтобы быть фармацевтически приемлемым.

[00117] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества будут меняться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать получению однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать получению стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать доставке или транспортировке соединения или соединений по настоящему изобретению после введения пациенту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность увеличивать степень соблюдения пациентом предписанной схемы лечения.

[00118] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают следующие типы вспомогательных веществ: разбавители, наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие средства, средства для нанесения покрытий, смачивающие средства, растворители, соразтворители, суспендирующие средства, эмульгаторы, подсластители, ароматизирующие средства, средства, маскирующие вкус и запах, красящие средства, антислеживающие средства, увлажнители, хелатирующие средства, пластификаторы, средства, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные средства. Специалист в данной области техники будет понимать, что определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, насколько много вспомогательного вещества присутствует в составе и какие другие ингредиенты присутствуют в составе.

[00119] Специалисты в данной области техники обладают знаниями и умениями, позволяющими им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в подходящих количествах для применения в настоящем изобретении. Кроме того, имеется целый ряд ресурсов, доступных специалисту в данной области техники, в которых описаны фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и они могут быть применимы при выборе подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных

веществ. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

[00120] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с применением методик и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из способов, которые являются широко применяемыми в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

[00121] Количество активного ингредиента, которое комбинируют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет непременно меняться в зависимости от подлежащего лечению пациента и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного средства (более предпочтительно от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и пригодным количеством вспомогательных веществ, которое может меняться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов от общего веса композиции.

[00122] Размер дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей, естественно, будет меняться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными медицинскими принципами.

[00123] При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его обычно будут вводить, чтобы достичь суточной дозы, находящейся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, при введении ее, в случае необходимости, в виде разделенных доз. В целом, при использовании парентерального пути будут вводиться более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного или внутрибрюшинного введения обычно будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогичным образом, для введения путем ингаляции будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности, в форме таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Пути введения

[00124] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту с помощью любого удобного пути введения, либо системно/периферически, либо местно (т. е. в участок требуемого действия).

[00125] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью терапии посредством ингаляции или инсуффляции, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, с помощью инъекции, в том числе подкожной, внутрикожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, внутриглазничной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, субкутикулярной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; с помощью имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

[00126] В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, вводят перорально или посредством ингаляции.

Варианты терапевтического использования и применения

[00127] Соединения по настоящему изобретению являются активаторами Nrf2. Вследствие этого они представляют собой терапевтические средства, потенциально применимые для лечения заболеваний или состояний, опосредованных активацией Nrf2.

[00128] Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

[00129] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[00130] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[00131] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[00132] Примеры конкретных заболеваний или состояний, для лечения которых можно применять соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включают без ограничения любое из следующего: хроническую обструктивную болезнь легких, острую, хроническую и тяжелую астму, острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброз легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозный фиброз, COVID-19, диабет, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, саркопению, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, легочную артериальную гипертензию, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт, бета-талассемию, серповидно-клеточную анемию, ревматоидный артрит, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, индуцированный облучением дерматит, атопический дерматит, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз, хроническое заболевание почек, диабетическую нефропатию, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, СКД, ассоциированное с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатию (IgAN), синдром Альпорта, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височную деменцию, рассеянный склероз, наследственную атаксию Фридрейха, хроническую боль, шизофрению, рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), эндотелиальную дистрофию роговицы Фукса, увеит или преэклампсию.

[00133] В частности, соединения по настоящему изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) могут применяться в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00134] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или презкламписии.

[00135] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания

почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00136] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или презклямпсии.

[00137] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00138] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[00139] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[00140] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00141] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vivo*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00142] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro* и/или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированные виды терапии

[00143] Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Выбор одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, разумеется, будет меняться в зависимости от заболевания или состояния, подлежащих лечению, или их тяжести.

[00144] Применение комбинированных видов терапии для лечения определенных медицинских состояний является обычной практикой.

[00145] В соответствии с конкретным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена активация Nrf2, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и другое терапевтическое средство.

[00146] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-

талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии, причем комбинация содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

[00147] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

[00148] Следует понимать, что в случаях применения в данном документе термина "комбинация", он относится к одновременному, разделному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к разделному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. В случае, если введение является последовательным или разделным, отсрочка введения второго компонента не должна приводить к потере полезного эффекта комбинации.

[00149] Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00150] Одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут содержать дополнительное соединение по настоящему изобретению. Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит два соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически

приемлемые соли в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00151] Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении аллергического заболевания, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания (например, астмы или COPD); сердечно-сосудистого или метаболического заболевания (например, диабета); нейродегенеративного заболевания; хронического заболевания почек или печени; серповидно-клеточной анемии; легочной артериальной гипертензии; рака или для содействия трансплантации.

[00152] Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00153] Примеры других терапевтических средств, которые можно применять как часть комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению (например, в качестве одного из двух или более активных средств как часть двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинаций), включают без ограничения следующее:

- (i) агонисты бета-2-адренорецептора (которые могут представлять собой рацемат или один энантиомер), включая сальметерол, салбутамол, формотерол, сальмефамол, фенотерол, кармотерол, этантерол, наминтерол, кленбутерол, пирбутерол, флербутерол, репротерол, бамбутерол, индакатерол, тербуталин, вилантерол, олодатерол и их соли;
- (ii) антихолинергические средства, действующие в качестве антагонистов на мускариновые рецепторы, которые включают ипратопий (например, в виде бромида, CAS 22254-24-6, реализуемого под названием Атровент), окситропий и тиотропий (например, в виде бромида, CAS 136310-93-5, реализуемого под названием Спирива), реватропат, LAS-34273, аклидиний, гликопирроний, умеклидиний и их соли;
- (iii) кортикостероидные противовоспалительные средства; примеры включают метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, сложные эфиры беклометазона (например, сложный 17-пропионатный эфир или сложный 17,21-дипропионатный эфир), будесонид, флунизолид, сложные эфиры мометазона (например, мометазона фуруат), триамцинолона ацетонид, рофлепонид, циклезонид, бутиксокорта пропионат, RPR-106541 и ST-126;

- (iv) противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); примеры NSAID включают кромогликат натрия, недокромил натрия, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (например, теофиллин, ингибиторы PDE4 или смешанные ингибиторы PDE3/PDE4), антагонисты лейкотриенов, ингибиторы JAK, ингибиторы $Pi3K$, ингибиторы синтеза лейкотриенов (например, монтелукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы и эластазы, антагонисты бета-2-интегрина и агонисты или антагонисты аденозиновых рецепторов (например, агонисты аденозин-2а), антагонисты цитокинов (например, антагонисты хемокинов, такие как антагонист CCR3) или ингибиторы синтеза цитокинов или ингибиторы 5-липоксигеназы;
- (v) сосудорасширяющие и антипролиферативные средства (например, простаноиды и ингибиторы PDE5), включая эпопростенол (Флолан), трепростинил (Ремодулин), илопрост (Вентавис), трепростинил (Тивасо), босентан (Траклир), амбрисентан (Летаирис), силденафил (Ревацио), тадалафил (Адцирка);
- (vi) антидиабетические лекарственные препараты, включая виды инсулина, бигуаниды (например, метформин), виды сульфонилмочевины (например, глимепирид), меглитиниды (например, репаглинид), тиазолидиндионы (например, пиоглитазон), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, ситаглиптин), миметики инкретина/аналоги GLP-1 (например, лираглутид, эксенатид, дилаглутид), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) (например, канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) и ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбозу);
- (vii) гидроксимочевину и другие средства, применяемые для лечения серповидно-клеточной анемии, такие как L-глутамин, NCX1443, GBT440 (вокселотор), универсальные антагонисты селектинов (GMI-1070, ривипансел), гуманизированное антитело к Р-селектину (SelG1, кринализумаб), аптамеры Р-селектина, севупарин, регаденозон, тикагрелор, N-ацетил-цистеин (NAC), ингибиторы фосфодиэстеразы 9 (например, PF-04447943, IMR-687, BAY 73-6691, BAY 41-2271); и
- (viii) ингибиторы ASK1, такие как селонсертиб, агонисты FXR, такие как обетихолевая кислота, GS-9674, Px-102, ингибиторы ACC, такие как GS-0976, и агонисты PPAR α/δ , такие как элафибранор.

[00154] Упомянутые выше комбинации можно успешно предлагать для применение в форме фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие комбинацию, определенную выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, представляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

[00155] Такое совместное/комбинированное лечение можно обеспечить путем одновременного, последовательного или раздельного введения дозы отдельных компонентов лечения. В одном варианте осуществления отдельные соединения будут вводиться одновременно в комбинированном фармацевтическом составе.

[00156] В таких комбинированных видах терапии используются соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе, а другое фармацевтически активное средство – в пределах установленных для него диапазонов доз и/или в такой дозировке, что описана в соответствующем опубликованном источнике.

ПРИМЕРЫ

Общие процедуры

[00157] Способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Исходные материалы получали согласно процедурам, известным из уровня техники, или как проиллюстрировано в данном документе, или они являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Если температура реакции не указана, то реакцию осуществляли при температуре окружающей среды, которая обычно составляет 18-27°C.

[00158] Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии, то спектры регистрировали на приборах 500 МГц Bruker, 400 МГц Bruker, 250 МГц Bruker, 300 МГц JEOL или 400 МГц JEOL. Если не указана температура, то спектры регистрировали при температуре окружающей среды. Значения химического сдвига выражены в частях на миллион (ppm). Если ЯМР-спектры являются сложными вследствие присутствия взаимно превращающихся изомеров, то представлены примерные результаты частичного интегрирования сигналов или определения характеристик только основного изомера. Использовались следующие сокращения для обозначения мультиплетности ЯМР-сигналов: s = синглет, b = широкий, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, d = дублет.

Аналитическая LCMS

[00159] Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью данных LCMS, то время удерживания и молекулярную массу определяли с применением способов, перечисленных в таблице ниже. В случаях если соединения по настоящему изобретению представляют собой медленно взаимно превращающиеся стереоизомеры, – представлены несколько значений времени удерживания.

Способ	Прибор	Колонка		Элюенты	Градиент
1	Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр QDa	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	50°C	А: 0,1% водн. муравьиная кислота в воде В: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	3–99% В от 0,0 до 1,5 мин.
2	Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр QDa	XBridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1 x 50 мм)	40°C	А: 0,1% водн. аммиак В: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	3-95% В от 0,2 до 2,2 мин., 95% В до 2,7 мин.
3	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	40°C	А: 0,1% муравьиная кислота в воде В: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	5-95% В от 0,4 до 6,0 мин.
4	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	40°C	А: 0,03% водн. аммиак В: MeCN (содержащий 0,03% аммиак)	5–95% от 0,4 мин. до 6,0 мин.

Препаративная хиральная SFC

[00160] Препаративную хиральную SFC осуществляли с применением варианта способа, указанного ниже.

Способ 1.

[00161] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO₂, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: Diacel Chiralpak IA/IB/IC, YMC Amylose/Cellulose C (5 мкм, 20-21,2 x 250 мм), выдержанная при 40°C. Условия: сверхкритический флюид CO₂ и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с модификаторами, выбранными из Me₂NH, муравьиной кислоты, как указано. Градиент/изократический режим, как указано.

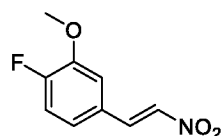
Сокращения

DCM	Дихлорметан
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч.	Час(-ы)
HATU	<i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-илметиле]- <i>N</i> -метилметанаминийгексафторфосфат- <i>N</i> -оксид
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IMS	Промышленные метилированные спирты
IPA	Изопропиловый спирт
LCMS	Жидкостная хроматография, масс-спектрометрия
LDA	Литийдиизопропиламин
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
2- MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
мин.	Минута(-ы)
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид

ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
TFA	Трифторуксусная кислота

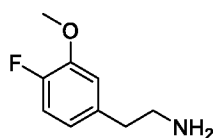
Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1. (E)-1-Фтор-2-метокси-4-(2-нитровинил)бензол



[00162] Раствор 4-фтор-3-метоксибензальдегида (57 г, 370 ммоль; CAS: 128495-46-5), ацетата аммония (14,25 г, 185 ммоль) и нитрометана (100,14 мл, 1850 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) нагревали при 100°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью диэтилового эфира и твердое вещество высушивали *in vacuo*. Твердое вещество суспендировали в DCM (1 л) и промывали водой. Органический слой фильтровали для удаления осадка, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (42 г, 200 ммоль, 54%). Осадок растворяли в 2-MeTHF и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали с получением дополнительного продукта (11 г, 55,2 ммоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. Исходные растворы уксусной кислоты выпаривали и разбавляли с помощью IMS. Полученное в результате твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью IMS с получением другой партии продукта (1,5 г). Эти партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения (54,5 г, 74%), используемого без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

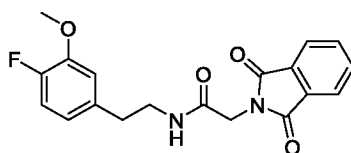
Промежуточное соединение 2. 2-(4-Фтор-3-метоксифенил)этан-1-амин



[00163] Серную кислоту (8,92 мл, 167 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота к перемешиваемому раствору алюмогидрида лития в THF (2 М; 12,7 г, 335 ммоль), предварительно охлажденному на ледяной-солевой бане. Смесь перемешивали в течение 15 мин. до полного прекращения выделения газа. Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 1 (22 г, 112 ммоль) в 2-MeTHF (660 мл), убеждаясь при этом,

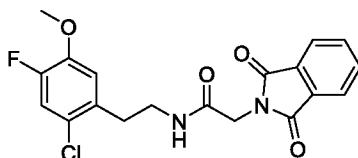
что температура оставалась $< 20^{\circ}\text{C}$. Баню для охлаждения удаляли и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин., затем охлаждали на ледяной-солевой бане. Добавляли по каплям IPA (57 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (2 М, 39 мл). Добавляли MgSO_4 и смесь перемешивали в течение 30 мин., затем фильтровали через Celite[®]. Осадок на фильтре промывали с помощью 2-МеTHF/IPA, ~98:2 (~1,5 л), с последующей промывкой 10% MeOH в DCM (~1,5 л). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (18,8 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 3,89 - 3,88 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 2H).

Промежуточное соединение 3. 2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-N-(4-фтор-3-метоксифенэтил)ацетамид



[00164] К раствору промежуточного соединения 2 (49,3 г, 291 ммоль) и DIPEA (101,5 мл, 583 ммоль) в DCM (250 мл) в атмосфере азота, охлажденному на ледяной-солевой бане, добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 1 (65,2 г, 291 ммоль) в DCM (1,25 л). Смесь перемешивали, нагревая от 0°C до комнатной температуры в течение более 2 ч. Полученный в результате осадок выделяли путем фильтрации и тщательно промывали с помощью DCM. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (83 г, 80%), используемого без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,66 (ddd, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 2,79 (t, 2H).

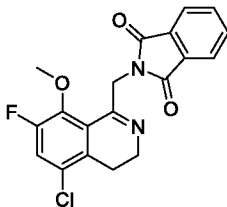
Промежуточное соединение 4. N-(2-Хлор-4-фтор-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид



[00165] Смесь промежуточного соединения 3 (82,6 г, 232 ммоль) и NCS (34,05 г, 255 ммоль) в DMF (780 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. при 50°C , затем охлаждали и концентрировали *in vacuo*. К полученному в результате осадку добавляли воду (~2 л) и полученный в результате осадок перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали водой, Et_2O , высушивали на воздухе и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (85,8 г,

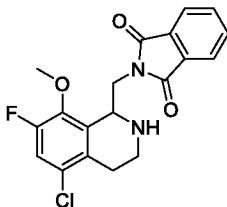
94%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 2): 1,43 мин., 391,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



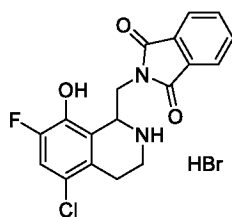
[00166] Суспензию сульфолана (794 мл, 8330 ммоль) и промежуточного соединения 4 (30,0 г, 76,8 ммоль) нагревали до 90°C, после чего твердое вещество растворяли. Добавляли одной порцией фосфорный ангидрид (65,4 г, 461 ммоль; CAS: 1314-56-3) и смесь перемешивали при 90–100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до ~30°C и выливали в перемешиваемую воду (3 л). Раствор нейтрализовали с помощью Na₂CO₃ до pH 7,5 и смесь фильтровали. Осадок разбавляли в DCM (500 мл) и органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (27,0 г, 68,8 ммоль, выход 90%). LCMS (способ 2): 1,64 мин., 373,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



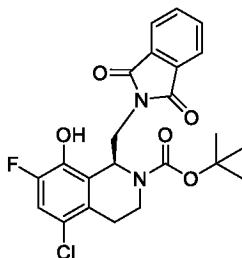
[00167] Перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 5 (50,3 г, 135 ммоль) в DCM (600 мл) в атмосфере аргона охлаждали в ледяной бане. К ней добавляли порциями уксусную кислоту (15,5 мл, 270 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (57,2 г, 270 ммоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 18 ч., нагревая до к. т. К смеси затем дополнительно добавляли уксусную кислоту (3,09 мл, 54,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (11,4 г, 54,0 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Ее экстрагировали с помощью дополнительного DCM и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали с помощью Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (48,8 г, 77%). LCMS (способ 1): 0,96 мин., 375,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион гидробромид



[00168] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 6 (37,0 г, 98,7 ммоль) в DCM (500 мл), охлажденному в ледяной бане, в атмосфере азота добавляли по каплям трехбромистый бор в DCM (1 М; 395 мл, 395 ммоль; CAS: 10294-33-4) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 72 ч. Жидкость гасили посредством добавления по каплям в ледяную воду (1,0 л) и твердое вещество осаждали. К оставшемуся остатку в реакционной колбе добавляли ледяную воду, смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 0,5 ч и твердое вещество осаждали. Обе суспензии фильтровали и собранные твердые вещества объединяли, промывали водой, подвергали азеотропной перегонке с метанолом и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (43,0 г, 99%). LCMS (способ 1): 0,92 мин., 361,0 [M+H]⁺.

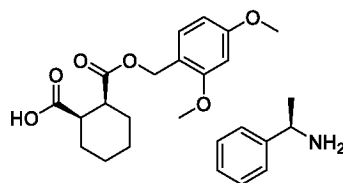
Промежуточное соединение 8. трет-Бутил-(S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



[00169] К суспензии промежуточного соединения 7 (43,0 г, 97,4 ммоль) в DCM (900 мл) в атмосфере азота добавляли DIPEA (67,5 мл, 389 ммоль) с последующим добавлением порциями ди-*трет*-бутилдикарбоната (19,1 г, 87,6 ммоль; CAS: 24424-99-5) и полученную смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали прекращение выделения газа. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали водой (x4), солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Остаток нагревали с обратным холодильником в MeCN (900 мл) в течение 2 ч., охлаждали и твердое вещество выделяли путем фильтрации с получением бежевого твердого вещества, которое высушивали на воздухе в течение 18 ч. с получением 34 г рацемического материала. Рацемат разделяли с помощью SFC (способ 1: YMC Amylose-C 20 x 250 мм, 5 мкм 20/80 EtOH (0,1% DEA)/CO₂, 100 мл/мин, 120 бар, 40°C, DAD 230 нм) с получением указанного в заголовке соединения

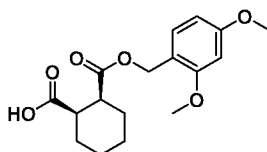
(энантиомер первого элюирования; 15,9 г, выход 35%). Абсолютную стереохимию подтверждали низкомолекулярной рентгеноструктурной кристаллографией конечного соединения карбоновой кислоты, образующегося из энантиомера 2. LCMS (способ 2): 1,50 мин., 459,2 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,80 (m, 4H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 5,60 - 5,45 (m, 1H), 4,19 - 3,75 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,03-0,95 (m, 9H).

Промежуточное соединение 9. (1R,2S)-2-[(2,4-Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклогексан-карбоновая кислота; (1R)-1-фенилэтанамин



[00170] Раствор (2,4-диметоксифенил)метанола (43,6 г, 259 ммоль, CAS: 7314-44-5) в толуоле (80 мл) добавляли по каплям к суспензии *cis*-1,2-циклогександикарбоксильного ангидрида (20,0 г, 130 ммоль, CAS: 13149-00-3) и (*S*)-(6-метокси-4-хинолил)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола (46,3 г, 143 ммоль, CAS: 56-54-2) в толуоле (150 мл) при -5°C. Затем раствор переносили в холодильник и оставляли отстаиваться в течение 4 дней. Реакционную смесь нагревали до к. т., промывали с помощью 1 М водного HCl (200 мл) до pH 1 у промываемой смеси, и органическое вещество промывали водой, соевым раствором (100 мл), фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли толуолом (100 мл) и к нему добавляли (1*R*)-1-фенилэтанамин (16,5 мл, 130 ммоль; CAS 3886-69-9). В смесь вводили затравку с несколькими кристаллами твердого материала из предыдущей партии и ее перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Полученное твердое вещество собирали, промывали толуолом, растирали с Et₂O и твердое вещество дополнительно подвергали воздействию ультразвука в Et₂O, фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (45,9 г, 80%). LCMS (способ 1): 1,44 мин., 345,0 [M+Na]⁺.

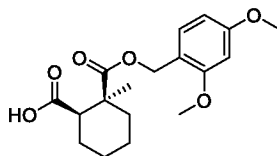
Промежуточное соединение 10. (1R,2S)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00171] Промежуточное соединение 9 (45,9 г, 103 ммоль) разделяли между лимонной кислотой (10% водного раствора; 300 мл) и EtOAc (300 мл). Водный слой экстрагировали с

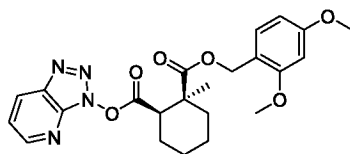
помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (33,7 г, предположительно количественный выход), используемого без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,20 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 2H), 5,15-5,04 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 4H).

Промежуточное соединение 11. (1R,2S)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00172] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (20,4 г, 63,1 ммоль) в безводном THF (150 мл), охлажденном до -25°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям LDA (2 М в THF/смесь гексанов; 158 мл, 158 ммоль). Смесь перемешивали при -25°C в течение 30 мин., затем добавляли по каплям йодметан (11,8 мл, 189 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (23,6 г, предположительно количественный выход). LCMS (способ 1): 1,60 мин., 359,1 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 12. 2-(3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-(1S,2R)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилат

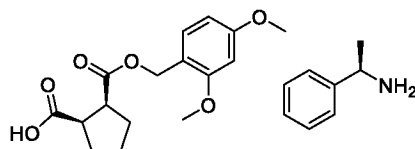


[00173] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (21,2 г, 63,1 ммоль) в DMF (112 мл) при к. т. в атмосфере аргона добавляли НАТУ (31,2 г, 82,1 ммоль; CAS: 148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли DIPEA (12,1 мл, 69,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 330 г Puriflash HC, 0–50% EtOAc в циклогексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (25,0 г, 87%). LCMS (способ 1): 1,70 мин., 477,2 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 13. (1R,2S)-2-[(2,4-

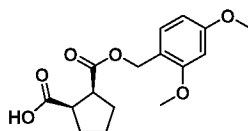
Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклопентан-карбоновая кислота; (1R)-1-фенилэтанамин



[00174] К перемешиваемой суспензии (3aR,6aS)-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента-[c]фуран-1,3-диона (14,8 г, 106 ммоль, CAS: 35878-28-5) и (S)-(6-метокси-4-хинолил)-[(2R,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанола (37,7 г, 117 ммоль, CAS: 56-54-2) в толуоле (100 мл) добавляли по каплям (2,4-диметоксифенил)метанол (35,5 г, 211 ммоль) в толуоле (70 мл) при -5°C. Затем раствор переносили в холодильник и оставляли отстаиваться в течение 4 дней. Раствор нагревали до к. т., промывали с помощью 1 М водного HCl (400 мл) до pH 1 и органический слой промывали водой, соевым раствором, фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли толуолом (90 мл), к нему добавляли (1R)-1-фенилэтанамин (13,4 мл, 106 ммоль; CAS 3886-69-9) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Полученное твердое вещество собирали, промывали толуолом, растирали с Et₂O и твердое вещество дополнительно подвергали воздействию ультразвука в Et₂O, фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (34,0 г, 75%). LCMS (способ 1): 1,34 мин., 331,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 14. (1R,2S)-2-(((2,4-

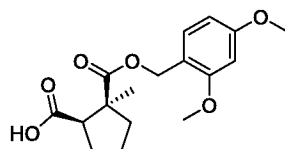
Диметоксибензил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота



[00175] Промежуточное соединение 13 (34,0 г, 79,1 ммоль) разделяли между 10% водным раствором лимонной кислоты (300 мл) и EtOAc (300 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (24,9 г,

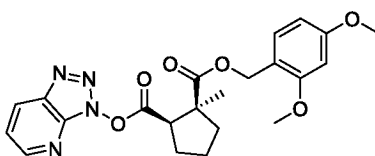
предположительно количественный выход), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 1): 1,33 мин., 331,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 15. (1R,2S)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклопентан-1-карбоновая кислота

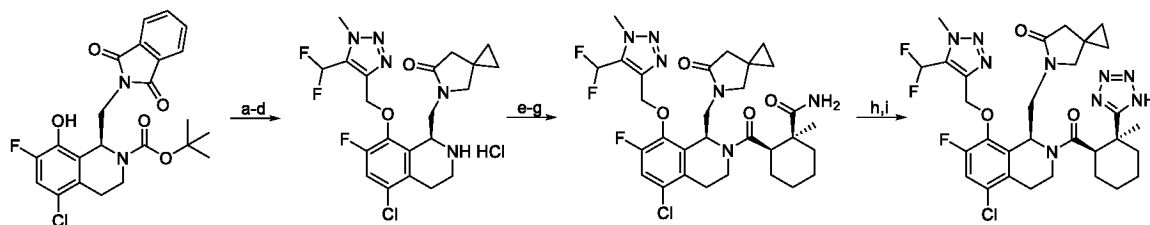


[00176] К перемешиваемому раствору диизопропиламина (0,57 мл, 4,05 ммоль; CAS: 108-18-9) в безводном THF (3,6 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в THF, 1,6 мл, 4,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. К ней добавляли по каплям промежуточное соединение 14 (500 мг, 1,62 ммоль) в безводном THF (3,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем добавляли йодметан (0,3 мл, 4,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., затем нагревали до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и 10% раствором лимонной кислоты и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (561 мг, предположительно количественный выход), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 1): 1,47 мин., 345,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 16. 2-(3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)(1S,2R)-1-метилциклопентан-1,2-дикарбоксилат



[00177] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15 (561 мг, 1,74 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли HATU (728 г, 1,91 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 мин. Добавляли DIPEA (0,33 мл, 1,91 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–50% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения (307 мг, 40%). LCMS (способ 1): 1,62 мин., 463,1 [M+Na]⁺.

Синтез примеров**Пример 1. 5-(((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-2-((1R,2S)-2-метил-2-(1H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он****Стадия а.**

[00178] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (3,65 г, 7,92 ммоль) в DMF (14 мл) при к. т. в атмосфере азота добавляли 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазол (1,87 г, 10,3 ммоль; CAS: 2138555-23-2) и карбонат цезия (7,74 г, 23,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. К ней добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 120 г Puriflash HC, 100% DCM, затем 0–30% EtOAc в DCM) с получением *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (4,07 г, 85%). LCMS (способ 1): 1,78 мин., 628,1 [M+Na]⁺.

Стадия b.

[00179] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,07 г, 6,72 ммоль) в EtOH (34 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,26 мл, 16,8 ммоль; CAS: 7803-57-8) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью холодного MeCN, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* и высушивали *in vacuo* с получением *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (3,04 г, 95%). LCMS (способ 1): 1,12 мин., 476,2 [M+H]⁺.

Стадия с.

[00180] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (3,04 г, 6,39 ммоль) в толуоле (26 мл) добавляли метил-2-[1-

(бромметил)циклопропил]ацетат (1,46 г, 7,03 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (1,34 мл, 9,58 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между DCM и солевым раствором. Органическую фазу выделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 80 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (3,06 г, 84%). LCMS (способ 1): 1,66 мин., 592,2 [M+Na]⁺.

Стадия d.

[00181] Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (3,06 г, 5,37 ммоль) в HCl в диоксане (4 М; 26,8 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, подвергали азеотропной перегонке с хлороформом и высушивали *in vacuo* с получением гидрохлорида (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (2,93 г, количественный выход). LCMS (способ 1): 0,98 мин., 470,1 [M+H]⁺.

Стадия e.

[00182] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (6,93 г, 13,7 ммоль) и промежуточного соединения 12 (9,33 г, 20,5 ммоль) в DMF (16 мл) добавляли DIPEA (4,74 мл, 27,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 дней. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,72 г, 5,37 ммоль) и промежуточного соединения 12 (3,66 г, 8,05 ммоль) в DMF (6,3 мл) добавляли DIPEA (1,86 мл, 10,74 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 дней. Две реакционные смеси объединяли, разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 300 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-

оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (4,1 г, 27%). LCMS (способ 2): 3,39 мин., 788,5 [M+H]⁺. Фракции, содержащие неочищенный продукт, объединяли, концентрировали *in vacuo* и дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 200 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением другой партии продукта (7,06 г, 8,96 ммоль). LCMS (способ 2): 3,40 мин., 788,6 [M+H]⁺. Обе партии объединяли с получением 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилцикло-гексан-1-карбоксилата (11,16 г, 14,158 ммоль, 55%), используемого без дополнительной очистки.

Стадия f.

[00183] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (11,16 г, 14,16 ммоль) в DCM (68 мл) добавляли триэтилсилан (2,26 мл, 14,16 ммоль) с последующим добавлением TFA (1,09 мл, 14,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество TFA (0,28 мл, 3,54 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток высушивали *in vacuo* в течение 18 ч. Остаток поглощали в DCM, фильтровали и фильтрат очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 300 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с последующей колоночной флеш-хроматографией на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 120 г Puriflash HC, 0–50% метилацетата в DCM) и затем с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 300 г Puriflash HC, 1–10% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (4,4 г). Фракции, содержащие неочищенный продукт, объединяли, концентрировали *in vacuo* и дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением дополнительного продукта (1,26 г). Обе партии объединяли с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (5,66 г, 63%). LCMS (способ 4): 4.68 мин, 638.1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,13 (d, 1H),

3,08 (dd, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,07 (d, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,70-1,43 (m, 3H), 1,41-1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,69-0,50 (m, 4H).

Стадия g.

[00184] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (315 мг, 0,49 ммоль), HATU (206 мг, 0,54 ммоль; CAS: 148893-10-1) и хлорида аммония (29 мг, 0,54 ммоль) в DMF (1,6 мл) добавляли DIPEA (0,17 мл, 0,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–5% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида (270 мг, 86%). LCMS (способ 2): 2,53 мин., 637,4 [M+H]⁺.

Стадия h.

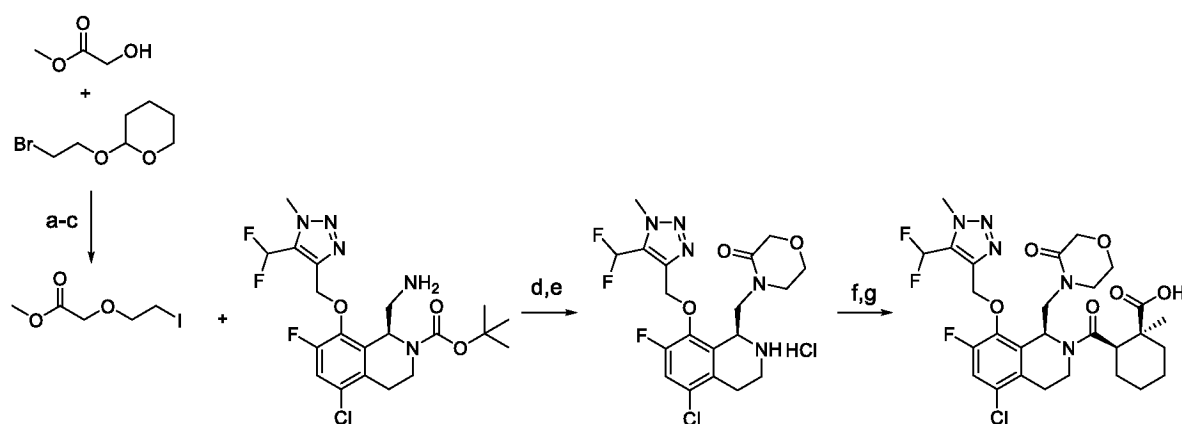
[00185] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (240 мг, 0,38 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,16 мл, 1,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–5% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрила (197 мг, 84%). LCMS (способ 1): 1,56 мин., 619,3 [M+H]⁺.

Стадия i.

[00186] Перемешиваемый раствор вышеуказанного промежуточного соединения (145 мг, 0,23 ммоль) и азидотрибутилолова(IV) (0,41 мл, 1,5 ммоль; CAS: 17846-68-3) добавляли вместе в α,α,α-трифтортолуол (4,0 мл) и полученную смесь нагревали при 180°C в течение 19 ч. при микроволновом излучении. В отдельной пробирке перемешиваемый раствор вышеуказанного промежуточного соединения (25 мг, 0,04 ммоль) и азидотрибутилолова(IV) (0,09 мл, 0,32 ммоль; CAS: 17846-68-3) добавляли вместе в α,α,α-трифтортолуол (0,8 мл) и полученную смесь нагревали при 180°C в течение 19 ч. при

микроволновом излучении. Реакционные смеси объединяли, концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонокка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–5% MeOH в DCM) с последующей колоночной флэш-хроматографией на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонокка с диоксидом кремния 12 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–100% EtOAc в циклогексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, 33%). LCMS (способ 3): 4.54 мин, 662.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,53 (bs, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,40-5,28 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,90 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,73-0,24 (m, 4H).

Пример 2. (1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия а.

[00187] К суспензии гидрида натрия (60% дисперсии в минеральном масле; 1,33 г, 33,3 ммоль; CAS: 7646-69-7) в DMF (10 мл), охлажденном до 0°C, добавляли по каплям метил-2-гидроксиацетат (2,14 мл, 27,8 ммоль; CAS: 96-35-5) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 0,5 ч. К ней добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (4,61 мл, 30,5 ммоль; CAS: 17739-45-6), полученной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение 4 ч. К ней добавляли воду, смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонокка с диоксидом кремния 120 г

Puriflash HC/Biotage SNAP, 0–50% EtOAc в циклогексане) с получением метил-2-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этокси)ацетата (2,14 г, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 4,64 (dd, 1H), 4,20 - 4,19 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 5H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 1,90 - 1,50 (m, 6H).

Стадия b.

[00188] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,14 г, 9,81 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (49 мг, 0,20 ммоль; CAS: 24057-28-1) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., концентрировали *in vacuo*, и очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) обеспечивала получение метил-2-(2-гидроксиэтокси)ацетата (1,12 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 4,16 (s, 2H), 3,78 - 3,74 (m, 5H), 3,71 - 3,68 (m, 2H), 2,71 (t, 1H).

Стадия c.

[00189] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1,12 г, 8,4 ммоль), имидазола (0,85 г, 12,5 ммоль) и трифенилфосфина (2,85 г, 10,9 ммоль) в Et₂O (4,2 мл) и MeCN (2,1 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли йод (2,97 г, 11,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали и фильтрат промывали водным раствором сульфата натрия и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 80 г Puriflash HC, 0–50% EtOAc в циклогексане) с получением метил-2-(2-йодэтокси)ацетата (1,39 г, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 4,16 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (t, 2H).

Стадия d.

[00190] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (290 мг, 0,61 ммоль; пример 1, стадия b) в толуоле (2,5 мл) добавляли вышеуказанное промежуточное соединение (193 мг, 0,79 ммоль) и триэтиламин (0,13 мл, 0,910 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли соевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-

бутил(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (229 мг, 67%). LCMS (способ 1): 1,56 мин., 582,2 [M+Na]⁺.

Стадия е.

[00191] Раствор хлористоводородной кислоты (4 М в диоксане; 2,04 мл, 8,18 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (229 мг, 0,410 ммоль) и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением гидрохлорида (*S*)-4-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)морфолин-3-она (219 мг, количественный выход). LCMS (способ 1): 0,85 мин., 460,1 [M+H]⁺.

Стадия f.

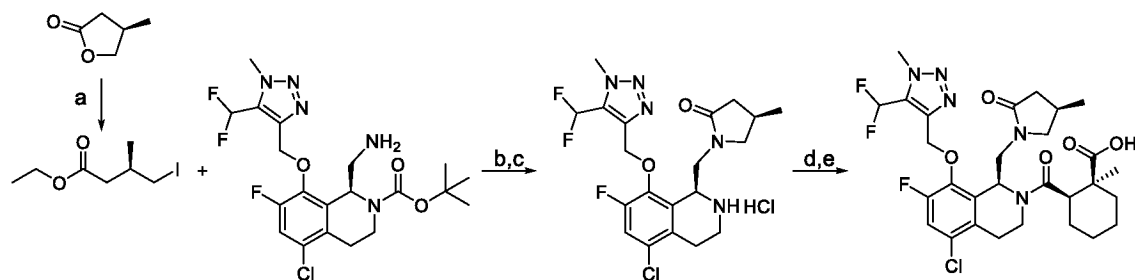
[00192] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (203 мг, 0,41 ммоль) и промежуточного соединения 12 (279 мг, 0,61 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,82 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 6 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf⁺ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (173 мг, 54%). LCMS (способ 1): 1,70 мин., 778,3 [M+H]⁺.

Стадия g.

[00193] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (173 мг, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли триэтилсилан (0,04 мл, 0,22 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,02 мл, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf⁺ (колонка с диоксидом кремния 12 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* и остаток поглощали в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (94,3 мг, 67%). LCMS (способ 3): 4.45 мин, 628.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,44 (d, 1H),

5,25 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,98 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 3H), 1,47-1,19 (m, 4H), 1,10 (s, 3H).

Пример 3. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия а.

[00194] К перемешиваемому раствору (*R*)-4-метилдигидрофуран-2(3*H*)-она (13,4 г, 134 ммоль, CAS: 65284-00-6) в EtOH (250 мл) при -20°C добавляли по каплям триметилсилилийодид (38,1 мл, 268 ммоль). Раствор перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Затем добавляли триэтилортоформиат (22,3 мл, 134 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5% EtOAc в гептане) с получением этил(*R*)-4-йод-3-метилбутаноата (24,3 г, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,15 (q, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,30-1,25 (t, 3H), 1,06 (d, 3H).

Стадия б.

[00195] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (145 мг, 0,30 ммоль; пример 1, стадия б) в толуоле (1,3 мл) добавляли вышеуказанное промежуточное соединение (101 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламин (0,06 мл, 0,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (89 мг, 52%). LCMS (способ 1): 1,63 мин., 580,2 [M+Na]⁺.

Стадия с.

[00196] Хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 0,8 мл, 3,2 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (89 мг, 0,16 ммоль) и полученной в результате реакционной смеси обеспечивали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением гидрохлорида (*R*)-1-(((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-4-метилпирролидин-2-она (83 мг, количественный выход). LCMS (способ 1): 0,93 мин., 458,1 [M+H]⁺.

Стадия d.

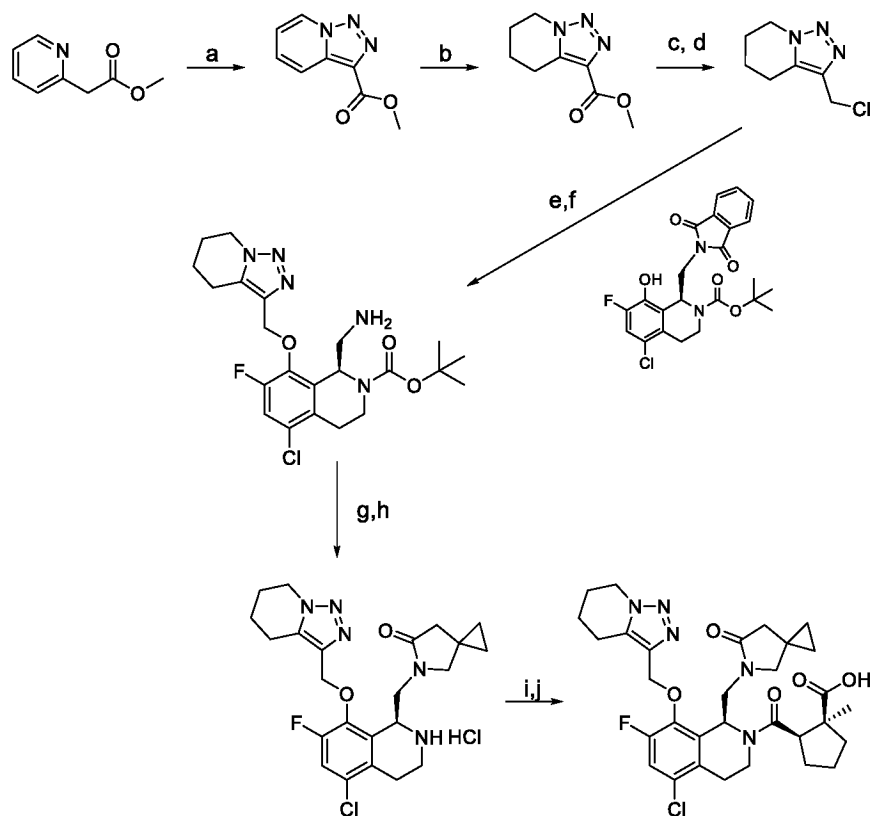
[00197] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (79 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли промежуточное соединение 12 (109 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,32 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 6 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 12 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) обеспечивала получение 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (44 мг, 36%). LCMS (способ 1): 1,75 мин., 776,3 [M+H]⁺.

Стадия e.

[00198] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (44 мг, 0,060 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли триэтилсилан (0,01 мл, 0,06 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,004 мл, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 12 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали в ацетонитрил/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 71%). LCMS (способ 3): 4.61 мин, 626.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,97 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,48-5,38 (m, 2H), 5,21 (d, 1H),

4,14 (s, 3H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,73-1,50 (m, 4H), 1,48-1,15 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (d, 3H).

Пример 4. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



Стадия а.

[00199] К перемешиваемому раствору метил-2-(пиридин-2-ил)ацетата (5,0 г, 33,1 ммоль, CAS: 1658-42-0) в MeCN (83 мл) добавляли 4-ацетамидобензолсульфонилазид (7,95 г, 33,1 ммоль, CAS: 2158-14-7) и реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К ней добавляли по каплям DBU (3,97 мл, 33,1 ммоль) в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. К ней добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Interchim 4125 (колонка с диоксидом кремния 120 г Puriflash HP, 0–15% EtOAc в DCM) обеспечивала получение метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (5,48 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 - 8,83 (m, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 4,06 (s, 3H).

Стадия b.

[00200] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,0 г, 11,3 ммоль) в EtOH (455 мл) добавляли Pd/C (10%; 1,20 г, 11,3 ммоль) и реакционную смесь дегазировали и заполняли водородом (х 3). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 3 ч. Смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (1,98 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,41 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H).

[00201]

Стадия с.

[00202] К перемешиваемой суспензии вышеуказанного промежуточного соединения (1,96 г, 11,1 ммоль) в THF (88 мл) добавляли по каплям борогидрид лития (2 М в THF; 10,0 мл, 19,9 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли 10% лимонной кислотой (33 мл), затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества промывали водой и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонок с диоксидом кремния 80 г Puriflash HP, 0–30% EtOAc в DCM) с получением (4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метанола (620 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,76 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 2,92 - 2,88 (m, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H).

Стадия d.

[00203] Тионилхлорид (0,59 мл, 8,1 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (620 мг, 4,1 ммоль). Добавляли хлороформ (6,5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, подвергали азеотропной перегонке с толуолом (х 2) и концентрировали *in vacuo* с получением 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-*a*]пиридина (702 мг, предполагаемый количественный выход), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 1): 0,90 мин., 171,9 [M+H]⁺.

Стадия e.

[00204] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (434 мг, 0,94 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли вышеуказанное промежуточное соединение (210 мг, 1,22 ммоль) и карбонат цезия (920 мг, 2,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали

водой, соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (425 мг, 76%). LCMS (способ 1): 1,76 мин., 596,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия f.

[00205] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (425 мг, 0,71 ммоль) в EtOH (3,6 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,13 мл, 1,78 ммоль; CAS: 7803-57-8) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью холодного MeCN, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-7-фтор-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (298 мг, 85%). LCMS (способ 1): 1,07 мин., 466,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия g.

[00206] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (298 мг, 0,64 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли метил-2-[1-(бромметил)циклопропил]ацетат (146 мг, 0,70 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (0,13 мл, 0,96 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли соевым раствором, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–90% EtOAc в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (321 мг, 90%). LCMS (способ 1): 1,66 мин., 582,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия h.

[00207] Хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 2,9 мл, 11,5 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (321 мг, 0,57 ммоль) и полученной в результате реакционной смеси обеспечивали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной

перегонке с толуолом с получением гидрохлорида (*S*)-5-((5-хлор-7-фтор-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (294 мг, 98%). LCMS (способ 1): 1,01 мин., 460,2 [M+H]⁺.

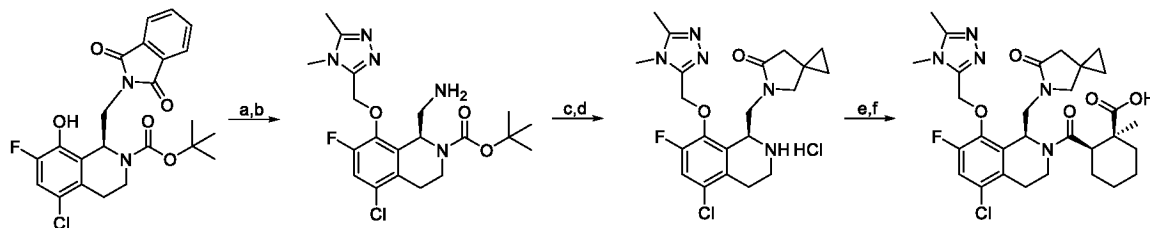
Стадия і.

[00208] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (135 мг, 0,27 ммоль) и промежуточного соединения 16 (204 мг, 0,47 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в DCM) обеспечивала получение 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилата (154 мг, 74%). LCMS (способ 1): 1,68 мин., 764,4 [M+H]⁺.

Стадия j.

[00209] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (154 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2,0 мл) при 0°C добавляли триэтилсилан (0,14 мл, 0,89 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,03 мл, 0,45 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. 15. Добавляли дополнительное количество триэтилсилана (0,04 мл, 0,22 ммоль) и TFA (0,02 мл, 0,22 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 45 мин. при к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (x 2). Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (колонок с диоксидом кремния 40 г, 15 мкм, Puriflash HP, 0–5% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (57 мг, 43%). LCMS (способ 3): 4.33 мин, 614.1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11 (d, 1H), 5,60 (dd, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,87-2,65 (m, 5H), 2,55 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H), 1,98-1,65 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,66-0,50 (m, 4H).

Пример 5. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия а.

[00210] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (300 мг, 0,65 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляли 3-(хлорметил)-4,5-диметил-1,2,4-триазол (123 мг, 0,85 ммоль; CAS: 881845-16-5) и карбонат цезия (636 мг, 1,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество 3-(хлорметил)-4,5-диметил-1,2,4-триазола (19 мг, 0,13 ммоль) и карбоната цезия (106 мг, 0,33 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–5% MeOH в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (331 мг, 89%). LCMS (способ 1): 1,47 мин., 570,2 [M+H]⁺.

Стадия б.

[00211] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (331 мг, 0,58 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,11 мл, 1,45 ммоль; CAS: 7803-57-8) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью холодного MeCN, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (229 мг, 90%). LCMS (способ 1): 1,00 мин., 440,1 [M+H]⁺.

Стадия с.

[00212] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (229 мг, 0,52 ммоль) в толуоле (2,1 мл) добавляли метил 2-[1-

(бромметил)циклопропил]ацетат (119 мг, 0,57 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (0,11 мл, 0,780 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–5% MeOH в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (95 мг, 34%). LCMS (способ 1): 1,36 мин., 534,2 [M+H]⁺.

Стадия d.

[00213] Хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 0,89 мл, 3,56 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (95 мг, 0,18 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной в результате реакционной смеси при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением гидрохлорида (*S*)-5-((5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (110 мг, предполагаемый количественный выход). LCMS (способ 2): 1,90 мин., 434,3 [M+H]⁺.

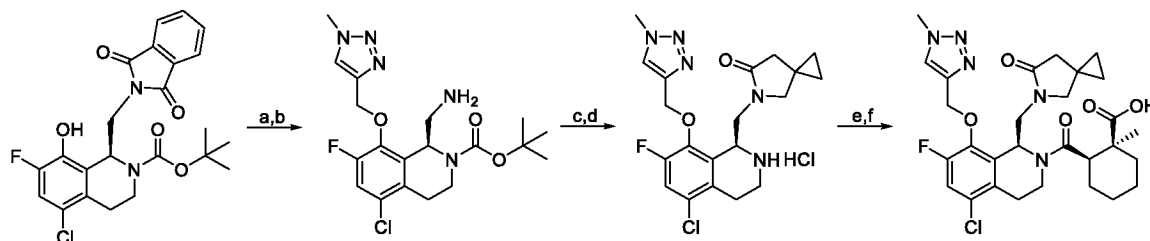
Стадия e.

[00214] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (84 мг, 0,18 ммоль) и промежуточного соединения 12 (121 мг, 0,27 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIPEA (0,06 мл, 0,36 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–5% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (72 мг, 54%). LCMS (способ 1): 1,51 мин., 752,3 [M+H]⁺.

Стадия f.

[00215] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (72 мг, 0,10 ммоль) в DCM (0,9 мл) добавляли триэтилсилан (0,02 мл, 0,10 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,01 мл, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 41%). LCMS (способ 3): 3.78 мин, 602.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,84 (bs, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,61 (dd, 1H), 5,38-5,26 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,21 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,72-1,48 (m, 3H), 1,47-1,17 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,63-0,43 (m, 4H).

Пример 6. (1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия а.

[00216] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (300 мг, 0,65 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляли 4-(хлорметил)-1-метилтриазол (111 мг, 0,85 ммоль; CAS: 269726-46-7) и карбонат цезия (636 мг, 1,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил(S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (332 мг, 92%). LCMS (способ 1): 1,68 мин., 578,2 [M+Na]⁺.

Стадия b.

[00217] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (332 мг, 0,60 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,11 мл, 1,49 ммоль; CAS: 7803-57-8) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью холодного MeCN, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (264 мг, предполагаемый количественный выход). LCMS (способ 1): 1,05 мин., 426,1 [M+H]⁺.

Стадия с.

[00218] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (254 мг, 0,60 ммоль) в толуоле (2,4 мл) добавляли метил 2-[1-(бромметил)циклопропил]ацетат (136 мг, 0,66 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (0,12 мл, 0,89 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли соевым раствором, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (199 мг, 64%). LCMS (способ 1): 1,54 мин., 542,2 [M+Na]⁺.

Стадия d.

[00219] Хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 1,9 мл, 7,65 ммоль) добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению (199 мг, 0,38 ммоль) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением гидрохлорида (*S*)-5-((5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он (217 мг, предполагаемый количественный выход). LCMS (способ 1): 0,90 мин., 420,1 [M+H]⁺.

Стадия e.

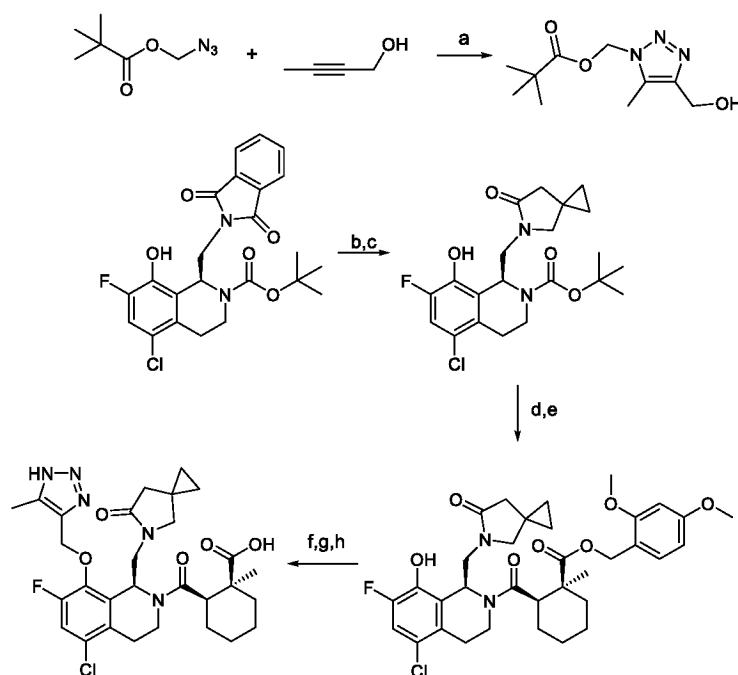
[00220] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (175 мг, 0,38 ммоль) и промежуточного соединения 12 (261 мг, 0,58 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в

атмосфере аргона в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензила (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (177 мг, 63%). LCMS (способ 1): 1,66 мин., 738,3 [M+H]⁺.

Стадия f.

[00221] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (177 мг, 0,24 ммоль) в DCM (2,2 мл) добавляли триэтилсилан (0,04 мл, 0,24 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,02 мл, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонок с диоксидом кремния 25 г Puriflash HC, 15 мкм, 0–5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 67%). 44 мг продукта растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 25%). LCMS (способ 3): 4.26 мин, 588.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,10 (d, 1H), 1,73-1,48 (m, 3H), 1,47-1,19 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,65-0,44 (m, 4H).

Пример 7. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-7-фтор-8-((5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

**Стадия а.**

[00222] Смесь азидометил-2,2-диметилпропаноата (2,36 г, 15 ммоль; CAS: 872700-68-0) и 2-бутин-1-ола (1,05 г, 15 ммоль; CAS: 764-01-2) нагревали в герметизированном флаконе в атмосфере аргона при 110°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к. т. и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0–80% EtOAc в циклогексане) с получением (4-(гидроксиметил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (1,5 г, 44%). LCMS (способ 1): 1,05 мин., 228,1 [M+H]⁺.

Стадия б.

[00223] К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 8 (5 г, 10,9 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли моногидрат гидразина (2,03 мл, 27,12 ммоль; CAS: 7803-57-8) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., разбавляли с помощью холодного MeCN, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (3,7 г, 95%). LCMS (способ 2): 2,17 мин., 331,2 [M+H]⁺

Стадия с.

[00224] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (3,4 г, 10,8 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли метил-1-(бромметил)циклопропанеацетат (2,6 г, 12,3 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (2,6 мл, 18,5 ммоль) в толуоле (75 мл) и его нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью

DCM. Объединенные органические вещества высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0–50% EtOAc в DCM) с получением *трет*-бутил(*S*)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (2,6 г, 60%). LCMS (способ 1) 1,61 мин., 447,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадия d.

[00225] К суспензии вышеуказанного промежуточного соединения (1 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M; 5,6 мл, 23,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества подвергали азеотропной перегонке с MeOH, затем MeOH/толуол, с получением гидрохлорида (*S*)-5-((5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (0,85 г, количественный выход). LCMS (способ 1): 0,83 мин., 324,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия e.

[00226] К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,85 г, 2,35 ммоль) и промежуточного соединения 12 (1,6 г, 3,53 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (1 мл, 5,88 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли дополнительные порции промежуточного соединения 12 (1 г, 2,2 ммоль) и DIPEA (1 мл, 5,88 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera Four™ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 0–100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (0,59 г, 39%). LCMS (способ 1): 1,68 мин., 643,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия f.

[00227] К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,58 г, 0,9 ммоль), (4-(гидроксиметил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (0,23 г, 0,99 ммоль, пример 7, стадия а) и трифенилфосфина (0,31 г, 1,17 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям DEAD (0,21 мл, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera Four™ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC,

50 мкм, 0–50% EtOAc в циклогексане), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera Four™ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 50 мкм, 0–40% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((5-метил-1-((пивалоилокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (0,56 г, 73%). LCMS (способ 1) 1,93 мин., 852,3 [M+H]⁺.

Стадия g.

[00228] К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,55 г, 0,65 ммоль) в DCM (3,6 мл) добавляли триэтилсилан (0,52 мл, 3,23 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,2 мл, 2,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и DCM и фазы разделяли. Органические вещества промывали водой, фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera Four™ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 50 мкм, 0–5% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-8-((5-метил-1-((пивалоилокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (0,35 г, 77%). LCMS (способ 1): 1,70 мин., 702,3 [M+H]⁺.

Стадия h.

[00229] К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,35 г, 0,49 ммоль) в THF (4 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (82,4 мг, 1,97 ммоль) в воде (0,5 мл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (водный раствор 30–33 вес. %; 0,5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и воды, затем подкисляли до pH 5 путем добавления по каплям HCl (1 М). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera Four™ (колонка с диоксидом кремния 40 г Puriflash HC, 15 мкм, 5–80% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 21%). LCMS (способ 3) 4,27 мин., 588,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,78 (bs, 1H), 11,92 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,03–3,90 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,36–2,23 (m, 4H), 2,19 (d, 1H), 2,09 (d, 1H), 1,72–1,47 (m, 3H), 1,46–1,15 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,63–0,42 (m, 4H).

Биологические анализы

Флуоресцентный поляризационный (FP) анализ взаимодействия Kelch-подобного белка KEAP1

[00230] Ингибирование взаимодействия домена NRF2 Kelch и определяли с применением флуоресцентного поляризационного (FP) анализа в черном 384-луночном микропланшете. Соединения тестировали на Biomek FX robot, начиная с исходной концентрации 10 мкМ с серийными разбавлениями 1:3 с получением 12-точечной кривой зависимости доза-ответ. Каждая лунка содержала 2 нМ FITC-меченого пептида NRF2 (FITC-LDEETGEFL-NH₂) и 25 нМ человеческого фермента KEAP1 (N-концевой, остатки 321–609) в конечном объеме 20 мкл буфера для анализа (50 мМ трис-HCl, pH 8,0, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,005% Tween-20, 0,005% BSA, 0,5% DMSO) в присутствии различных концентраций тестируемого соединения. Немеченый пептид (LDEETGEFL-NH₂) в концентрации 50 мкМ (отрицательный контроль) и 0,5% DMSO (положительный контроль) использовали для определения диапазона измерения.

[00231] После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч поляризацию флуоресценции (возбуждение при 470 нм/испускание при 530 нм) измеряли с помощью планшет-ридера Envision. Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Предел обнаружения в анализе задавали такой, чтобы соединения с концентрацией ниже 10 нМ не определялись. Значения IC₅₀ для соединений из примеров показаны в таблице 1 (NT = не тестировали).

Таблица 1

Пример №	IC₅₀ (нМ)
1	4,8
2	5,4
3	4,4
4	5,0
5	4,9
6	5,0
7	NT

Анализ mRNA NQO1 в клетках Beas2B

[00232] Активацию экспрессии NRF2-опосредованного гена NAD(P)H:хинон-акцепторной оксидоредуктазы 1 (NQO1) измеряли с использованием следующей методики анализа:

клетки BEAS-2B (ATCC CRL-9609) высевали в 96-луночные планшеты с прозрачными лунками в количестве 20000 клеток/лунка в 75 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали в течение ночи (37°C, 5% CO₂). В день 2 в клетки добавляли 25 мкл соединения или контролей и оставляли на 24 ч. В день 3 среду аспирировали из планшета и для проведения анализа экспрессии непосредственно в культивированных клетках без выделения РНК использовали набор Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit (Ambion A25603) в соответствии с инструкциями производителя.

[00233] Вкратце, клетки промывали ледяным PBS и 22,5 мкл раствора ДНКазы/лизирующего раствора комнатной температуры добавляли в клетки и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Для остановки реакции 2,25 мкл стоп-раствора добавляли к клеточному лизату. Образцы разбавляли в соотношении 1:5 с использованием воды, не содержащей нуклеаз, и 2,5 мкл переносили в планшет для ПЦР. ПЦР в режиме реального времени осуществляли с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием человеческого бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали cDNA с использованием праймера, специфического в отношении NQO1, с использованием мастер-микса 1-step RT-PCR master mix (набор Ambion Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit A25603). Наборы праймеров/зондов, использованные для амплификации cDNA, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную CT-методику ($\Delta\Delta CT$) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня mRNA гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные, выраженные в виде повышения количества mRNA гена-мишени по сравнению с контролем-носителем (0,1% DMSO) и значениями EC₅₀, определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Значения EC₅₀ для соединений из примеров показаны в таблице 2 (NT = не тестировали).

Таблица 2

Соединение из примера №	EC ₅₀ (нМ)
1	6,8
2	1,3
3	2,1
4	0,3

5	0,5
6	1,0
7	NT

Способ РК/PD-анализа

[00234] Самцам крыс Wistar Han (Charles River labs) перорально или внутривенно вводили тестируемое соединение в дозе с определенной концентрацией. Внутривенную дозу вводили посредством медленного болюсного введения в хвостовую вену. Пероральный состав вводили в желудок посредством гастрального зонда. Регистрировали фактическое время введения.

[00235] Из хвостовой вены в определенные моменты времени отбирали 2 x 0,25 мл образцов крови в пробирки, содержащих K₂EDTA. Затем собранные образцы крови либо центрифугировали для получения плазмы крови, либо переливали в 1,5 мл пробирки PCR RNaLater, содержащие 650 мкл RNaLater.

[00236] Непосредственно после отбора образцы крови помещали на натуральный лед. В кратчайшие сроки центрифугировали 0,25 мл образцов крови в K₂EDTA (+4°C, 1500 g, 10 мин) и полученную плазму крови хранили в соответствующим образом маркированных полипропиленовых пробирках в морозильной камере при температуре -80°C для определения фармакокинетических параметров в плазме крови. Дополнительные 0,25 мл образцов крови в 1,5 мл пробирках PCR RNaLater, содержащих 650 мкл RNaLater, хранили в холодильнике при 4°C до определения фармакодинамических параметров в крови.

[00237] После последнего отбора образцов каждое животное умерщвляли передозировкой анестетика посредством максимально быстрой и/п инъекции пентобарбитона Na и смерть удостоверяли путем смещения шейных позвонков.

[00238] У каждого животного извлекали легкие и разделяли на 4 равные части непосредственно после извлечения. Первые две части легкого (меченые как левая и правая) помещали в 5 мл пробирку RNaLater tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNaLater, и хранили при 4°C с целью стабилизации РНК (PD-анализ). Две оставшиеся части (меченые как левая и правая) взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в полипропиленовых пробирках (РК-анализ).

[00239] Также у каждого животного отбирали печень. Отбирали шесть иллюстративных частей (размером, аналогичным размеру частей легких) из разных участков (толщиной не более 0,5 см). Четыре части (толщиной не более 0,5 см) помещали в две разные (две части на пробирку) 5 мл пробирки RNaLater tissue protect, содержащие 5 мл стабилизирующего реагента RNaLater (срезы тканей полностью погружали в раствор

RNA later) и хранили при 4°C (PD-анализ). Две оставшиеся части взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в отдельных полипропиленовых пробирках (максимум 0,5 г на пробирку, РК-анализ).

[00240] В некоторых исследованиях сердце, селезенку и головной мозг также отбирали у каждого животного. Такие ткани разрезали на четыре части равного размера, а две части помещали в отдельную 5 мл пробирку RNA later tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNAlater, и хранили при 4°C. Остальные две части взвешивали и помещали по отдельности в полипропиленовые пробирки и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот.

[00241] Пробирки с исследуемым образцом, содержащие стабилизирующий реагент для РНК, хранили при прим. +4°C с тем, чтобы обеспечить проникновение стабилизирующего реагента для РНК в толщу ткани. Быстро замороженные срезы хранили в морозильной камере при температуре –80°C.

[00242] Образцы для РК-исследования количественно оценивали с применением способа на основе осаждения белка и LC-MS/MS-анализа. Перед анализом размороженные образцы ткани взвешивали и гомогенизировали с последующим добавлением воды со степенью очистки для HPLC, используя Omni-Prep Bead Ruptor (Omni Inc., Кеннесо, Джорджия, США) при 4°C. Образцы гомогенатов плазмы крови и ткани подвергали экстрагированию с использованием осаждения белков ацетонитрилом, подкисленным 0,1% муравьиной кислотой, содержащей внутренний(-ие) стандарт(-ы). Образцы смешивали и центрифугировали при 4000 об/мин. при 4°C в течение 30 минут для удаления осажденных белков и супернатант соответственно разбавляли водой со степенью очистки для HPLC в 96-луночном планшете. Иллюстративные аликвоты гомогенатов плазмы крови и тканей анализировали в отношении тестируемого соединения посредством LC-MS/MS с использованием Waters Xevo TQ-S (Waters Xevo, Элстри, Великобритания) против калибровочных кривых, построенных по стандарту, совместимому с матрицей, и стандартов контроля качества. Стандарты получали путем внесения аликвот с известной концентрацией гомогенатов контрольной плазмы крови и тканей с тестируемым соединением и экстрагирования согласно описанному для экспериментальных образцов.

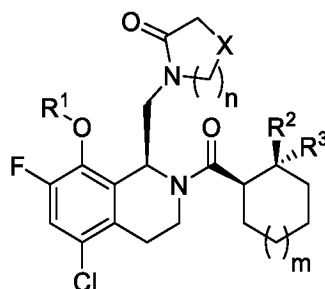
[00243] Экстрагирование РНК и ПЦР в режиме реального времени для анализа экспрессии гена NQO1 при PD-исследованиях in-vivo проводили согласно описанному ниже.

[00244] Общую РНК выделяли с использованием набора для выделения РНК RNeasy plus mini (Qiagen) или набора Mouse RiboPure™-Blood RNA Isolation Kit (ThermoFisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителя и количественно оценивали с

использованием прибора Agilent RNA 6000 Nano. ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием крысиного бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали cDNA с использованием праймера, специфического для NQO1/Nqo1, с использованием универсального мастер-микса (Applied Biosystems). Наборы праймеров/зондов, используемые для амплификации cDNA, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную СТ-методику ($\Delta\Delta CT$) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня mRNA гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные выражали в виде повышения количества mRNA гена-мишени по сравнению с контролем-носителем, обработанным в соответствии с каждым типом ткани.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



(I),

где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкилен- R^4 ;

R^2 выбран из CO_2H и тетразолила;

R^3 выбран из водорода и метила;

X представляет собой CR^5R^6 или O;

R^4 представляет собой 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или пиримидинил, где указанная триазолильная или пиримидинильная группа является

необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано; и

необязательно конденсированной с циклоалкильным или гетероциклическим кольцом;

R^5 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{1-3} галогеналкила; и

R^6 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; или

R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное циклоалкильное кольцо;

m равняется 0 или 1; и

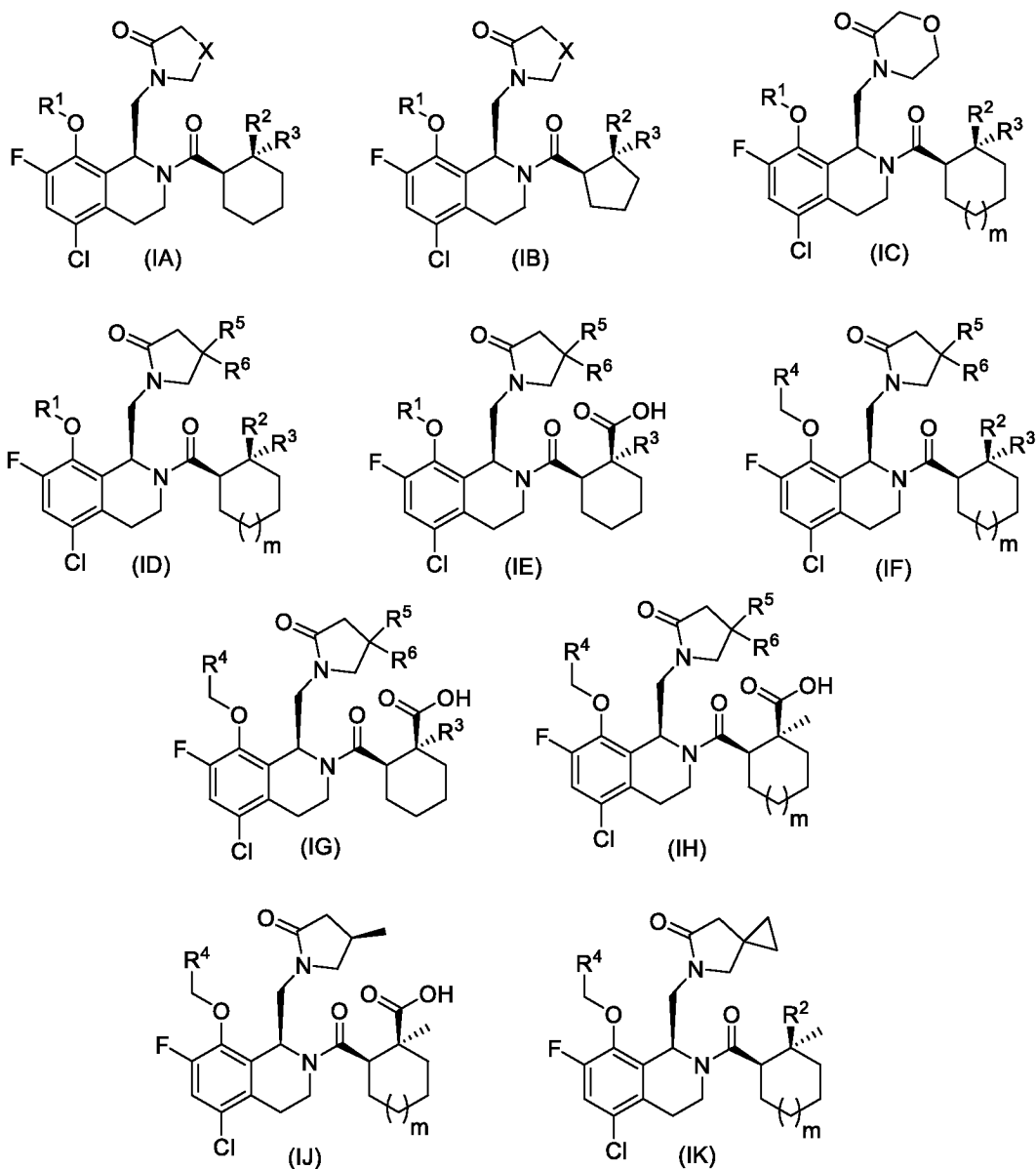
n равняется 1 или 2;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой одно из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*α*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту или
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту.

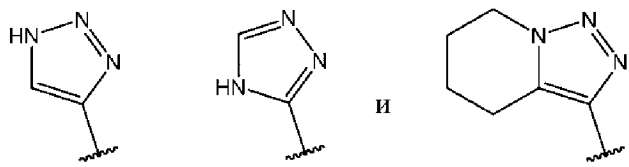
2. Соединение по п. 1, где указанное соединение характеризуется одной из структурных формул IA–IK, показанных ниже:



где R^1 – R^6 , X и m являются такими, как определено в п. 1.

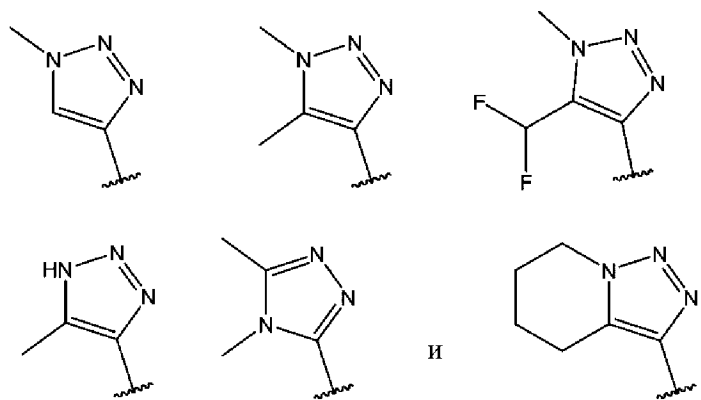
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}^4$.
4. Соединение по любому из пп. 1–3, где R^2 представляет собой CO_2H .
5. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^3 представляет собой метил.
6. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^4 представляет собой 1,2,3-триазилил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила.
7. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^4 представляет собой 1,2,4-триазилил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{1-4} алкилен- C_{3-7} циклоалкила.

8. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^4 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-3} галогеналкила.
9. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^4 выбран из одной из следующих групп:

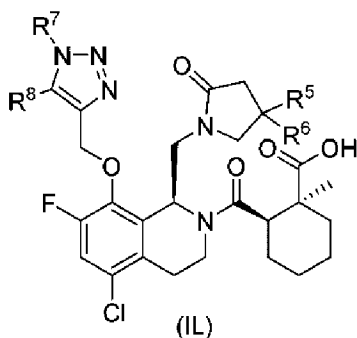


где указанная группа необязательно замещена C_{1-4} алкилом и C_{1-3} фторалкилом.

10. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^4 выбран из одной из следующих групп:



11. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой CR^5R^6 .
12. Соединение по любому из пп. 1–11, где R^5 представляет собой метил, и R^6 представляет собой водород.
13. Соединение по любому из пп. 1–11, где R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.
14. Соединение по любому из пп. 1–13, где m равняется 1.
15. Соединение по п. 1, где указанное соединение характеризуется структурной формулой II, показанной ниже, или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль:



где R^5 и R^6 являются такими, как определено в п. 1, и R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_3 -

- 7-циклоалкила, галогена, ОН, С₁-залкокси и циано или R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо.
16. Соединение по п. 15, где R⁵ представляет собой метил, и R⁶ представляет собой водород.
 17. Соединение по п. 15, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.
 18. Соединение по любому из пп. 15–17, где R⁷ представляет собой метил, и R⁸ представляет собой водород, метил или диформетил.
 19. Соединение по п. 1, которое выбрано из:

5-(((S)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-2-((1R,2S)-2-метил-2-(1H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-(((R)-4-метил-2-окспирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.
 20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

21. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в терапии.
22. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.
23. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или презкламписии.
24. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранных из хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая

идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита и преэклампсии, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемой соли.