

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293371 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.15

(22) Дата подачи заявки
2021.05.18

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) АКТИВАТОРЫ АМПК

(31) 63/027,231; 63/111,837; 63/141,169

(32) 2020.05.19; 2020.11.10; 2021.01.25

(33) US

(86) PCT/US2021/032933

(87) WO 2021/236617 2021.11.25

(71) Заявитель:
КАЛЛИОПЕ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Себхат Ияессу, Хэ Шувэнь, Уэбер Энн,
Торнберри Нэнси, Краг Лиза, Ричардс
Пол, Лоринг Бретт (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение, по меньшей мере, частично относится к активаторам АМПК, применимым для лечения патологических состояний или нарушений, связанных с АМПК. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является связанное с осью кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления активаторы АМПК являются ограниченными кишечником соединениями. В некоторых вариантах осуществления активаторы АМПК являются агонистами или частичными агонистами.

A1

202293371

202293371

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576571EA/025

АКТИВАТОРЫ АМПК

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 63/027231, поданной 19 мая 2020 г., по предварительной заявке U.S. № 63/111837, поданной 10 ноября 2020 г., и по предварительной заявке U.S. № 63/141169, поданной 25 января 2021 г., каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Аденозин-5'-монофосфат-активируемая протеинкиназа (АМПК) представляет собой серин/треонинкиназу и эволюционно консервирована из дрожжей к млекопитающим. АМПК действует, как сенсор энергии, и активируется ферментами обратного направления, когда в клетках отношение количества аденозин-5'-монофосфата (АМФ) к количеству аденозинтрифосфата (АТФ) повышено вследствие утраты питательных веществ. Активированный АМПК фосфорилирует субстраты в прямом направлении для стимулирования катаболизма и сдерживания анаболизма, что приводит к продуцированию АТФ и восстановлению энергии. Активность АМПК может изменяться вследствие многочисленных физиологических факторов, таких как гормоны, цитокины и диетические питательные вещества, а также патологических состояний, таких как ожирение, хроническое воспаление и диабет типа 2. Активация АМПК может привести к низкой выработке глюкозы в печени и низким уровням глюкозы в плазме. Таким образом, АМПК является привлекательной мишенью для лечения разных метаболических заболеваний.

[0003] Кроме того, АМПК оказывает благоприятное влияние на состояние кишечника, такое как усиление всасывания в кишечнике, улучшение барьерной функции, подавление колоректального онкогенеза и ослабление воспаления в кишечнике и связанных с метаболизмом заболеваний, и важен для поддержания гомеостаза в кишечнике. Например, активация АМПК усиливает трансклеточные соединения, переносчиков питательных веществ, аутофагию и апоптоз и подавляет воспаление и онкогенез в кишечнике. Соответственно, АМПК связан с поддержанием плотных контактов в эпителии толстой кишки и регулирует прогрессирование колита.

[0004] В разных моделях колита на мышах показано, что лечение прямым активатором АМПК эффективно для восстановления барьерной функции кишечника (см., например, WO 2018/189683; Sun, X., et al. (2017), *Cell Death and Differentiation*, 24(5), 819-831; Хуе, Y., et al. (2016), *PLoS ONE*, 11(12), 1-18; и Sun, X., et al. (2017), *Open Biology*, 7(8)). Этот эффект также был повторен метформином, который является непрямым активатором АМПК, обладающим дополнительной биологической активностью (см., например, WO 2018/161077; и Di Fusco, D., et al. (2018), *Clinical Science*, 132(11)). Однако имеются опасения о безопасности при пролонгированной прямой активации АМПК,

особенно в сердце. Длительное лечение прямыми системными активаторами может привести к гипертрофии сердца (сопровождающейся увеличением содержания сердечного гликогена) у грызунов и не являющихся людьми приматов (См., Myers, R. W., et al. (2017), *Science*, 357(6350), 507-511). Кроме того генетические полиморфизмы AMPK у людей связаны с осаждением гликогена в сердце, гипертрофией сердца и синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, состоянием, характеризующимся аномалиями на электрокардиограмме (ECG) (см., Burwinkel, B., et al. (2005), *Am Journal of Human Genetics*, 76(6), 1034-1049). Вследствие опасности гипертрофии сердца лечение известными активаторами AMPK, которые являются системными по природе, неприменимо для преодоления затруднений при лечении прямым активатором AMPK для IBD, колита и других заболеваний с низким кишечным барьером.

[0005] Прямая активация AMPK в кишечнике без системного взаимодействия не была продемонстрирована или предложена до настоящего раскрытия. Все описанные прямые активаторы AMPK, которые были оптимизированы и подвергались клиническим исследованиям (например, PF- 06409577 фирмы Pfizer) или обширным доклиническим исследованиям (например, МК-3903 и МК-8722 фирмы Merck) являются системными активаторами AMPK и разработаны для системного воздействия, как это отражается на путях введения и биологических анализах, приведенных в заявках на патенты и опубликованных монографиях, относящихся к прямым активаторам AMPK. Препараты задержанного высвобождения исследованы для доставки непрямого активатора AMPK метформина в более высоких концентрациях в толстую кишку для лечения IBD. Однако метформин не активирует AMPK оптимально, метформин обладает другими активностями и для этого подхода необходима разработка специального препарата. Таким образом, он не обеспечивает оптимальное решение задачи.

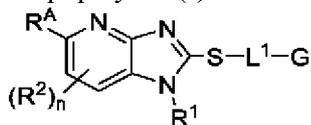
[0006] В настоящем изобретении раскрыто обнаружение и развитие первых ограниченных кишечником прямых активаторов AMPK, для которых не требуются сложные препараты для попадания в целевую ткань и не попадания в системный кровоток.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты активаторы аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназы (5' AMP-активируемой протеинкиназы, AMPK), применимые для лечения патологических состояний или нарушений, связанных с AMPK. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является связанное с осью кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления активаторы AMPK ограничены кишечником или селективно модулируют AMPK, находящийся в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: нарушения центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения,

состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, интестинальное расстройство, интестинальная недостаточность и другие пищевые расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия и энтерит, в том числе вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения с дисфункцией желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов; спонтанный бактериальный перитонит; аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия; реакция "трансплантат против хозяина"; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональное абдоминальное вздутие/вздутие, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанные с дисбиозом микробиомы, и другие патологические состояния, включающие ось кишечник-мозг.

[0008] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^2 независимо означает галоген, $-CN$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

n равно 0-2;

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, C_3 - C_6 циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

m равно 0-2;

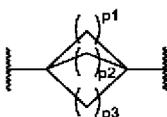
G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

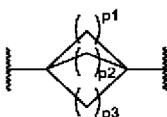
каждый R^7 независимо означает водород или C_1 - C_4 алкил;

R^8 означает C_1 - C_4 алкил;

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ;

или R^A означает $-L^A-A$;



L^A означает $-C\equiv C-$ или , где каждое $p1$, $p2$ и $p3$ независимо равно 1 или 2;

или L^A означает фенилен или моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ;

A означает C_3 - C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил;

где R^A не означает 4-морфолинилфенил.

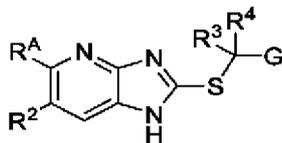
[0009] Любая комбинация групп, описанная выше или ниже для разных переменных, входит в объем настоящего изобретения. В настоящем описании группы и их заместители выбрал специалист в данной области техники, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

[0010] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^1

означает водород или метил; и каждый R^2 независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает водород; R^2 означает -F, -Cl или -CN; и n равно 1.

[0011] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$; каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, -CN, метил или $-CF_3$; каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и R^8 означает метил. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; m равно 0; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и G означает $-C(O)OH$.

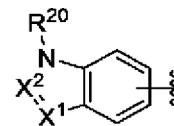
[0012] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (II):

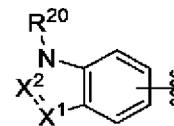


Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[0013] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; и каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или

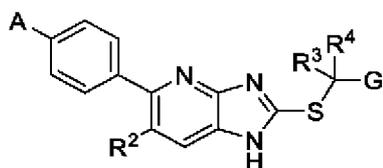


C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^A означает ; X^1 и X^2 все независимо означают H, $C-R^{10}$ или N; и R^{20} означает водород или C_1-C_6 алкил.

[0014] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает $-L^A-A$. В некоторых вариантах осуществления L^A означает фенилен или моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ; и каждый R^{11} независимо означает галоген, -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления L^A означает незамещенный фенилен.

[0015] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или (II),

или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (III):

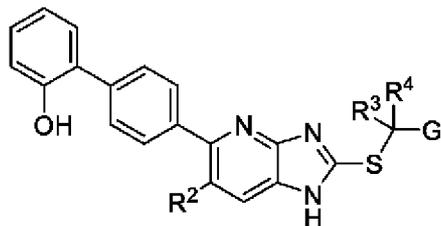


Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[0016] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает C_3 - C_8 циклоалкил или C_6 - C_{10} арил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен группой -OH.

[0017] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IV):



Формула (IV)

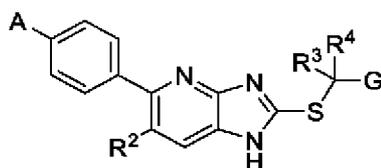
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[0018] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает моноциклический гетероарил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -

$\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; или А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OSO}_2\text{OH}$, метил или $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен группой $-\text{OH}$; или А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных из числа групп $-\text{OH}$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

[0019] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^{13} независимо означает $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; и каждый R^{14} независимо означает водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[0020] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыто соединение формулы (III):



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 независимо означает галоген, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_4$ фторалкил;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_4$ фторалкил;

G означает $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^8)\text{OR}^7$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$;

каждый R^7 независимо означает водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил;

R^8 означает $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил;

А означает $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{12} независимо означает галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или

моноциклический гетероарил; и

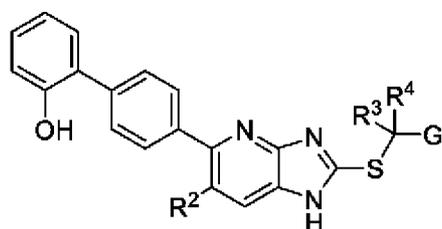
каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[0021] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^2 независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или $-CF_3$; R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$; каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и R^8 означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -F, -Cl или -CN; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и G означает $-C(O)OH$.

[0022] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает C_6-C_{10} арил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления A означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления A означает фенил, который замещен группой -OH и необязательно замещен одной другой группой, выбранной из числа групп $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ и триазолил.

[0023] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (III) является соединение формулы (IV)



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или $-CF_3$; R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$; каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и R^8 означает

метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -F, -Cl или -CN; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и G означает -C(O)OH, -P(O)(Me)OH, -P(O)(OEt)(OH), -P(O)(OH)₂ или -S(O)₂OH. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает -CH₂-, -CHMe- или -CMe₂-; и G означает -C(O)OH.

[0024] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -F, -Cl или -CN; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и G означает -C(O)OH, -P(O)(Me)OH, -P(O)(OEt)(OH), -P(O)(OH)₂ или -S(O)₂OH.

[0025] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[0026] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты способы лечения патологического состояния или нарушения, связанного с аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК), у нуждающегося в нем субъекта, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение включает ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит и вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, некротизирующий энтероколит, желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией, дисфункция кишечника,

связанная с воздействием экологических факторов, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

[0027] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыты способы лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим инсультом, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван химиотерапией.

[0028] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства в качестве лекарственного средства.

[0029] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства для лечения связанного с аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК) патологического состояния или нарушения у нуждающегося в нем субъекта. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение включает ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит и вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, некротизирующий энтероколит, желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией, дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный

перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

[0030] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства для лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим инсультом у нуждающегося в нем субъекта. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван химиотерапией.

[0031] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, раскрытых в настоящем изобретении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к активаторам АМРК, применимым для лечения патологических состояний или нарушений, включающих ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления активаторы АМРК являются ограниченными кишечником соединениями. В некоторых вариантах осуществления активаторы АМРК являются агонистами, суперагонистами, полными агонистами или частичными агонистами.

[0033] Соединения, раскрытых в настоящем изобретении прямо активируют АМРК в кишечнике без системного воздействия. Предпочтительные соединения являются более активными, эффективными при меньших дозах и оказывают сниженное системное воздействие по сравнению с известными ранее активаторами АМРК.

Определения

[0034] При использовании в настоящем изобретении и прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе включают термины во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, указание на "средство" включает указание на множество таких средств и указание на "клетку" включает указание на одну или большее количество клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники и т. п. Если в настоящем изобретении для физических характеристик, таких как молекулярная масса, или химических характеристик, таких как химические формулы, используются диапазоны, то включены все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления.

[0035] Термин "примерно" при указании на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон приведен приближенно с экспериментальной изменчивостью (или в пределах статистической экспериментальной погрешности) и таким

образом число или числовой диапазон в некоторых случаях меняется на значение, составляющее от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

[0036] Термин "включающий" (и родственные термины, такие как "включает" или "включая" или "содержит" или "содержащий") не исключает, что некоторые другие варианты осуществления, например, вариант осуществления любой композиции, способа или процесса и т. п., описанного в настоящем изобретении, "состоит из" или "в основном состоит из" описанных признаков.

[0037] При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины обладают указанными ниже значениями:

[0038] При использовании в настоящем изобретении C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_x . Только в качестве примера, группа, обозначенная, как " C_1-C_4 ", показывает, что в этом фрагменте имеется от 1 до 4 атомов углерода, т. е. группы содержат 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера, " C_1-C_4 алкил" показывает, что в алкильной группе имеется от 1 до 4 атомов углерода, т. е. алкильная группа выбрана из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

[0039] "Алкил" означает необязательно замещенный обладающий линейной цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью насыщенный углеводородный монадикал, содержащий от 1 до примерно 10 атомов углерода, или более предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода, в котором sp^3 -гибридизованный атом углерода алкильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как " C_1-C_6 алкил" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_9 алкил, C_1-C_8 алкил, C_1-C_7 алкил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил или C_1 алкил. Если в описании специально не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно

1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0040] "Алкенил" означает необязательно замещенный обладающий линейной цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью углеводородный монорадикал, содержащий одну или большее количество углерод-углеродных двойных связей и содержащий от 2 до примерно 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до примерно 6 атомов углерода, в котором sp^2 -гибридизованный атом углерода или sp^3 -гибридизованный атом углерода алкенильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Группа может находиться в цис- или транс-конформации относительно двойной связи (связей) и следует понимать, что включены оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются только ими этенил ($-CH=CH_2$), 1-пропенил ($-CH_2CH=CH_2$), изопропенил ($-C(CH_3)=CH_2$), бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как " C_2 - C_6 алкенил" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкенил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_5 алкенил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_3 алкенил или C_2 алкенил. Если в описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, как описано ниже, например, оксогруппой, галогеном, аминогруппой, нитрильной группой, нитрогруппой, гидроксигруппой, галогеналкилом, алкоксигруппой, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Если в описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0041] "Алкинил" означает необязательно замещенный обладающий линейной цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью углеводородный монорадикал, содержащий одну или большее количество углерод-углеродных тройных связей и содержащий от 2 до примерно 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до примерно 6 атомов углерода, в котором sp -гибридизованный

атом углерода или sp^3 -гибридизованный атом углерода алкинильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Примеры включают, но не ограничиваются только ими этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как "C₂-C₆ алкинил" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкинил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой C₂-C₁₀ алкинил, C₂-C₉ алкинил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкинил, C₂-C₅ алкинил, C₂-C₄ алкинил, C₂-C₃ алкинил или C₂ алкинил. Если в описании специально не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)-OR^f, -N(R^a)₂, -N⁺(R^a)₃, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0042] "Алкилен" или "алкиленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, не содержащую кратную связь и содержащую от 1 до 12 атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Положения присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе происходят по одному углероду алкиленовой цепи или по любым двум углеродам цепи. Если в описании специально не указано иное, алкиленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)-OR^f, -N(R^a)₂, -N⁺(R^a)₃, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0043] "Алкенилен" или "алкениленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть

молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащий от 2 до 12 атомов углерода. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, алкениленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0044] "Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, алкиниленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0045] "Алкоксигруппа" или "алкоксил" означает радикал, связанный через атом кислорода, формулы $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

[0046] "Арил" означает радикал, образованный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода углерода, если не указано иное (т. е. от 6 до 18 атомов углерода), где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, (т. е. содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с правилом Хюккеля).

Кольцевая система, из которой образованы арильные группы, включает, но не ограничивается только ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C₆-C₁₀ арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. Если в описании специально не указано иное, термин "арил" или приставка "ар-" (такая как в "арилалкиле") включает арильные радикалы, необязательно замещенные, как описано ниже, одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, нитрогруппу, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, -R^b-OR^a, -R^b-SR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^f, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-N⁺(R^a)₃, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^f, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^f (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепи и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0047] "Арилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "арильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Арилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. В некоторых вариантах осуществления арилен представляет собой фенилен. Если в описании специально не указано иное, ариленовая группа необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[0048] "Циклоалкил" означает стабильное, частично или полностью насыщенное, моноциклическое или полициклическое карбоциклическое кольцо, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. Типичные циклоалкилы включают, но не ограничиваются только ими, циклоалкилы, содержащие от 3 до 15 атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил), от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил), от 3 до 5 атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил) или от 3 до 4 атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3- - 6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5- - 6-членный циклоалкил.

Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т. п. Если в описании специально не указано иное, термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные, как описано ниже, одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, нитрогруппу, арил, ариалалкил, ариалалкенил, ариалалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими галогенидными группами), ариалалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими галогенидными группами), ариалалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0049] "Циклоалкилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "циклоалкильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Циклоалкилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, циклоалкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше для циклоалкильной группы.

[0050] "Галоген" означает бром, хлор, фтор или йод. В некоторых вариантах осуществления галоген означает фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген означает фтор.

[0051] "Галогеналкил" означает алкил радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п.

[0052] "Фторалкил" означает алкил радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством фторидных радикалов, определенных выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-

фторэтил и т. п.

[0053] "Галогеналкоксигруппа" или "галогеналкоксил" означает алкоксильный радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством галогенидных радикалов, определенных выше.

[0054] "Фторалкоксигруппа" или "фторалкоксил" означает алкоксильный радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством фторидных радикалов, определенных выше, например, трифторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, фторметоксигруппу и т. п.

[0055] "Гетероциклоалкил" означает стабильный 3- - 24-членный частично или полностью насыщенный кольцевой радикал, содержащий от 2 до 23 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: азот, кислород и сера. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкил радикал может означать моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкил радикал могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5- - 6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются только ими, азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолил, тиаморфолил, 1-оксотиоморфолил, 1,1-диоксотиоморфолил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь только ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Более предпочтительно, если гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при указании количества атомов углерода в гетероциклоалкиле, количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не такое же, как полное количество атомов (включая гетероатомы), которые образуют гетероциклоалкил (т. е. скелетных атомов гетероциклоалкильного кольца). Если в описании специально не указано иное, термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из

следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, фторалкил, оксогруппа, тиооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0056] "N-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, определенный выше, содержащий по меньшей мере один атом азота и где положение присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы расположено у атома азота гетероциклоалкильного радикала. N-Гетероциклоалкильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклоалкильных радикалов.

[0057] "C-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, определенный выше и где положение присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы расположено у атома углерода гетероциклоалкильного радикала. C-гетероциклоалкильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклоалкильных радикалов.

[0058] "Гетероциклоалкилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "гетероциклоалкильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Гетероциклоалкилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше для гетероциклоалкильной группы.

[0059] "Гетероарил" означает радикал, образованный из 5- - 18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от 1 до 17 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: азот, кислород и сера. При использовании в настоящем изобретении гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е. содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с правилом Хюккеля. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- - 10-членный гетероарил. В некоторых

вариантах осуществления гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 6,5-конденсированный бициклический гетероарил. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислены. Один или большее количество атомов азота, если они содержатся необязательно кватернизованы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Если в описании специально не указано иное, термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, оксогруппа, тииоксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0060] "Гетероарилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "гетероарильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Гетероарилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, гетероариленовая группа необязательно замещена, как описано выше для гетероарильной группы.

[0061] Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что указанное после этого событие или обстоятельство может осуществиться или не осуществиться и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство осуществляется и случаи, когда оно не осуществляется. Например, "необязательно замещенный алкил" означает "алкил" или "замещенный алкил", определенный выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, $-CH_2CH_3$), полностью замещенной (например, $-CF_2CF_3$), монозамещенной (например, $-CH_2CH_2F$) или замещенной на уровне, промежуточном между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$ и т. п.). Специалистам в данной области техники применительно к любой группе, содержащей один или большее

количество заместителей, известно, что такие группы не включают любое замещение или схемы замещения (например, замещенный алкил включает необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определены, как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально до бесконечности), которые стерически неосуществимы и/или синтетически невозможны.

[0062] Термин "модулировать" или "модулированный" или "модулирование" означает увеличение или уменьшение количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. Для иллюстрации и не ограничения следует отметить, что активаторы, агонисты, частичные агонисты, обратные агонисты, антагонисты, ингибиторы и аллостерические модуляторы фермента являются модуляторами этого фермента.

[0063] Термин "агонизм" при использовании в настоящем изобретении означает активацию рецептора или фермента модулятором или агонистом с получением биологического ответа.

[0064] Термин "агонист" или "активатор" при использовании в настоящем изобретении означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или фермент с получением биологического ответа. В качестве примера, "активатор АМРК" можно использовать для указания соединения, которое обладает значением EC_{50} для активности по отношению к активности АМРК, равным не более примерно 100 мкМ, по данным измерения с помощью анализа активности киназы рАМРК1. В некоторых вариантах осуществления термин "агонист" включает суперагонисты, полные агонисты или частичные агонисты.

[0065] Термин "суперагонист" при использовании в настоящем изобретении означает модулятор, который способен вырабатывать максимальный ответ, превышающий ответ на эндогенный агонист у целевого рецептора или фермента таким образом обладает эффективностью, составляющей более 100%.

[0066] Термин "полный агонист" означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или целевой фермент с максимальным ответом, который агонист может установить для рецептора или фермента.

[0067] Термин "частичный агонист" означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или целевой фермент, но обладает частичной эффективностью, т. е. меньшим максимального ответа для рецептора или фермента по сравнению с полным агонистом.

[0068] Термин "позитивный аллостерический модулятор" означает модулятор, который связывается с сайтом, не являющимся ортостерическим сайтом связывания, и усиливает или амплифицирует эффект агониста.

[0069] Термин "антагонизм" или "ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означает инактивацию рецептора или целевого фермента модулятором или антагонистом. Антагонизм рецептора, например, проявляется, когда молекула связывается с рецептором или целевым ферментом и не обеспечивает возникновение активности.

[0070] Термин "антагонист" или "нейтральный антагонист" при использовании в настоящем изобретении означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и блокирует биологический ответ. Антагонист не обладает активностью при отсутствии агониста или обратного агониста но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения биологического ответа.

[0071] Термин "обратный агонист" означает модулятор, который связывается с тем же рецептором или целевым ферментом в качестве агониста, но индуцирует фармакологический ответ, противоположный этому агонисту, т. е. уменьшает биологический ответ.

[0072] Термин "негативный аллостерический модулятор" означает модулятор, который связывается с сайтом, не являющимся ортостерическим сайтом связывания, и уменьшает или ослабляет эффект агониста.

[0073] При использовании в настоящем изобретении " EC_{50} " означает концентрацию вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая необходима для 50% активации или усиления биологического процесса. В некоторых случаях EC_{50} означает концентрацию агониста, которая вызывает ответ, находящийся посередине между исходным значением и максимальным ответом по данным исследования *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении EC_{50} означает концентрацию активатора (например, активатора АМРК), которая необходима для 50% активации АМРК.

[0074] При использовании в настоящем изобретении " IC_{50} " означает концентрацию вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая необходима для 50% ингибирования биологического процесса. Например, IC_{50} означает половину максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC) вещества, определенную с помощью подходящего анализа. В некоторых случаях IC_{50} определяют с помощью системы исследования *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении IC_{50} означает концентрацию модулятора (например, антагониста или ингибитора), которая необходима для 50% ингибирования рецептора или целевого фермента.

[0075] Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" используются взаимозаменяемым образом. Эти термины включают млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, любого представителя класса млекопитающих: людей, не являющихся людьми приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. п.

[0076] Термин "ограниченный кишечником" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, например, активатор АМРК, которое преимущественно активно в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления

биологическая активность ограниченного кишечником соединения, например, ограниченного кишечником активатора АМПК, ограничена желудочно-кишечным трактом. В некоторых вариантах осуществления кишечная концентрация ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником активатора АМПК, больше, чем значение IC_{50} или значение EC_{50} ограниченного кишечником модулятора по отношению к его рецептору или целевому ферменту, например, АМПК, тогда как уровни в плазме указанного ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником активатора АМПК, меньше, чем значение IC_{50} или значение EC_{50} ограниченного кишечником модулятора по отношению к его рецептору или целевому ферменту, например, АМПК. В некоторых вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником активатор АМПК, является несистемным. В некоторых вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником активатор АМПК, представляет собой невсасываемое соединение. В других вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником активатор АМПК, всасывается, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем сам модулятор, по отношению к целевому рецептору или ферменту, т. е. представляет собой "мягкое лекарственное средство". В других вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником активатор АМПК, минимально всасывается и быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем сам модулятор, по отношению к целевому рецептору или ферменту. В других вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК является субстратом для одного или большего количества кишечных эффлюксных переносчиков, таких как P-gp (MDR1), BCRP, или MRP2.

[0077] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор, например, ограниченный кишечником активатор АМПК, является несистемным, но вместо этого локализован в желудочно-кишечном тракте. Например, модулятор, например, ограниченный кишечником активатор АМПК может содержаться в больших концентрациях в кишечнике, но в низких концентрациях в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления системное воздействие ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником активатора АМПК, равно, например, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нМ, связанного или несвязанного, в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления кишечное воздействие ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником активатора АМПК, например, равно более 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 или 500000 нМ. В некоторых вариантах осуществления модулятор, например, активатор АМПК, ограничен кишечником вследствие плохого всасывания самого модулятора или вследствие всасывания модулятора, который быстро подвергается метаболизму в сыворотке, что приводит к низкой концентрации в кровотоке, или вследствие и плохого

всасывания, и быстрого метаболизма в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модулятор, например, активатор АМРК, ковалентно связан с кинетофором, необязательно с помощью линкера, который изменяет фармакокинетический профиль модулятора.

[0078] В предпочтительных вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор представляет собой мягкое лекарственное средство. Термин "мягкое лекарственное средство" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое биологически активно, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем само соединение, по отношению к целевому рецептору. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в печени с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови и печени с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор представляет собой мягкое лекарственное средство, которое характеризуется низким системным воздействием. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность метаболита (метаболитов) в 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз ниже, чем биологическая активность мягкого лекарственного средства, ограниченного кишечником модулятора.

[0079] Термин "кинетофор" при использовании в настоящем изобретении означает структурное звено, связанное с модулятором-малой молекулой, например, активатором АМРК, необязательно с помощью линкера, которое делает молекулу в целом крупнее и увеличивает площадь полярной поверхности при сохранении биологической активности модулятора-малой молекулы. Кинетофор влияет на фармакокинетические характеристики, например, растворимость, всасывание, распределение, скорость выведения и т. п. модулятора-малой молекулы, например, активатора АМРК и приводит к минимальным изменениям связывания или ассоциации с рецептором или целевым ферментом. Определяющей особенностью кинетофора является не его взаимодействие с мишенью, например, с рецептором, а его влияние на специфические физико-химические характеристики модулятора к которому он присоединен, например, активатора АМРК. В некоторых случаях кинетофоры используют для ограничения модулятора, например, активатора АМРК, желудком.

[0080] Термин "связанный" при использовании в настоящем изобретении означает ковалентную связь между модулятором, например, агонистом GPR40, и кинетофором. Связывание может происходить с помощью ковалентной связи или с помощью "линкера". При использовании в настоящем изобретении "линкер" означает одну или большее

количество бифункциональных молекул, которые можно использовать для ковалентного связывания с модулятором, например, активатором АМРК, и кинетофором. В некоторых вариантах осуществления линкер присоединяется к любой части модулятора, например, активатора АМРК, если положение присоединения не мешает связыванию модулятора с его рецептором или целевым ферментом. В некоторых вариантах осуществления линкер является неотщепляющимся. В некоторых вариантах осуществления линкер является отщепляющимся. В некоторых вариантах осуществления линкер отщепляется в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления отщепляющийся линкер высвобождает биологически активный модулятор, например, активатор АМРК, в кишечнике.

[0081] Термин "желудочно-кишечная система" (GI система) или "желудочно-кишечный тракт" (GI тракт) при использовании в настоящем изобретении означает органы и системы, участвующие в процессе переваривания. Желудочно-кишечный тракт включает пищевод, желудок, тонкую кишку, которая включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку, и толстую кишку, которая включает слепую кишку, подвздошную кишку и прямую кишку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения GI система означает "кишечник", означая желудок, тонкие кишки и толстые кишки или тонкие и толстые кишки, включая, например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и/или прямую кишку.

Ось кишечник-мозг

[0082] Осью кишечник-мозг представляет собой двунаправленную биохимическую систему передачи сигналов, которая соединяет желудочно-кишечный тракт (GI тракт) с центральной нервной системой (CNS) через периферическую нервную систему (PNS) и эндокринные, иммунные и метаболические пути.

[0083] В некоторых случаях ось кишечник-мозг включает GI тракт; PNS включает задний корешок ганглий (DRG) и симпатическую и парасимпатическую ветви автономной нервной системы, в том числе энтеральную нервную систему и блуждающий нерв; CNS; и нейроэндокринную и нейроиммунные системы, в том числе гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковую ось (ось НРА). Осью кишечник-мозг важна для поддержания гомеостаза организма и регулирует и модулирует физиологию с помощью центральной и периферической нервных систем и эндокринного, иммунного и метаболического путей.

[0084] Осью кишечник-мозг модулирует некоторые важные аспекты физиологии и поведения. Модулирование осью кишечник-мозг происходит через гормональную и нервную сети. Ключевые компоненты этих гормональной и нервной сетей оси кишечник-мозг включают высокоспециализированные секреторные кишечные клетки, которые высвобождают гормоны (нейроэндокринные клетки или EECs), автономную нервную систему (включая блуждающий нерв и энтеральную нервную систему) и центральную нервную систему. Эти системы действуют совместно и сильно координированным образом для модулирования физиологии и поведения.

[0085] Дефекты оси кишечник-мозг связаны с рядом заболеваний, включая те, для

которых нет удовлетворительных подходов. Заболевания и патологические состояния, на которые влияет ось кишечник-мозг, включают нарушения центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения, состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, интестинальное расстройство, интестинальная недостаточность и другие пищевые расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, целиакия и энтерит, в том числе вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, обусловленное токсическими инсультами, вызванными облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения функции желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональный абдоминальный метеоризм/вздутие, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанный с микробиомом дисбиоз и другие патологические состояния, включающие ось кишечник-мозг.

Аденозин 5'-монофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) в оси кишечник-мозг

[0086] Аденозин 5'-монофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) представляет собой серин/треонинкиназу и эволюционно консервирована из дрожжей к млекопитающим. В некоторых случаях АМРК является гетеротримерным белковым комплексом, который образован одной α ($\alpha 1$ или $\alpha 2$), одной β ($\beta 1$ или $\beta 2$) и одной γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ или $\gamma 3$) субъединицей. Вследствие наличия изоформ его компонентов имеется 12 вариантов АМРК (АМРК1, АМРК2 и т. п. до АМРК12). В некоторых случаях АМРК действует, как сенсор энергии, и активируется ферментами обратного направления, когда в клетках отношение количества аденозин-5'-монофосфата (АМФ) к количеству аденозинтрифосфата (АТФ) повышено вследствие утраты питательных веществ. В некоторых случаях активированный АМРК фосфорилирует субстраты в прямом направлении для стимулирования катаболизма и сдерживания анаболизма, что приводит к

продуцированию АТФ и восстановлению энергии. В некоторых случаях активность АМПК может изменяться вследствие многочисленных физиологических факторов, таких как гормоны, цитокины и диетические питательные вещества, а также патологических состояний, таких как ожирение, хроническое воспаление и диабет типа 2. В некоторых случаях активация АМПК приводит к низкой выработке глюкозы в печени и низким уровням глюкозы в плазме. Таким образом, в некоторых случаях активация АМПК может действовать, как терапевтическое средство для лечения разных метаболических заболеваний.

[0087] В некоторых случаях АМПК оказывает благоприятное влияние на состояние кишечника, такое как усиление всасывания в кишечнике, улучшение барьерной функции, подавление колоректального онкогенеза и ослабление воспаления в кишечнике и связанных с метаболизмом заболеваний, и важен для поддержания гомеостаза в кишечнике. В некоторых случаях АМПК важен для обеспечения надлежащего состояния кишечника. В некоторых случаях активация АМПК усиливает трансклеточные соединения, переносчиков питательных веществ, аутофагию и апоптоз и подавляет воспаление и онкогенез в кишечнике.

[0088] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к активаторам АМПК, которые широко применимы для множества патологических состояний и нарушений, связанных с АМПК. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является связанное с осью кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является нарушение центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения, состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, интестинальное расстройство, интестинальная недостаточность и другие пищевые расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, и энтерит,, в том числе вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения с дисфункцией желудочно-кишечного барьера, в том числе

дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия; реакция "трансплантат против хозяина"; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональное абдоминальное вздутие/вспучивание, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанные с дисбиозом микробиома, и другие патологические состояния, включающие ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является метаболическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является диабет типа 2, гипергликемия, метаболический синдром, ожирение, гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит, или гипертензия. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является воспалительная болезнь кишечника, включая язвенный колит, болезнь Крона и вызванный ингибитором контрольных точек колит. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является целиакия, энтерит, в том числе вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит, некротизирующий энтероколит; или желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является заболевание/нарушения с дисфункцией желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия; реакция "трансплантат против хозяина"; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональное абдоминальное вздутие/вспучивание, функциональная диарея, функциональная констипация вызванная опиоидом констипация; гастропарез; или тошнота и рвота. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона и язвенный колит, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки,

спонтанный бактериальный перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

Аденозин 5'-монофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) и кишечный барьер [0089] В некоторых случаях слизистая оболочка желудка сохраняет иммунный гомеостаз при физиологических условиях, выступая в качестве барьера, который ограничивает доступ микробов, разных микробных продуктов, пищевых антигенов и токсинов в просвет кишечника в остальной части организма. В некоторых случаях кишечный барьер состоит из одного слоя эпителиальных клеток, связанных соединениями клетка-клетка, и слоя муцина, который покрывает эпителий. В некоторых случаях ослабление связей, вызванное экзогенными или эндогенными стрессорами, нарушает кишечный барьер и позволяет микробам и антигенам выходить и попадать в иммунную систему хозяина, тем самым образуя воспаление и системный эндотоксикоз. В некоторых случаях нарушенный кишечный барьер (например, пропускающий кишечник) вносит основной вклад в инициирование и/или прогрессирование разных хронических заболеваний, в том числе, но не ограничиваясь только ими, метаболический эндотоксикоз, диабет типа 2, жировая инфильтрация печени, ожирение, атеросклероз, воспалительные болезни кишечника и раковые заболевания. В некоторых случаях активация АМРК, который связан с поддержанием плотного контакта в эпителии толстой кишки, регулирует прогрессирование колита. В некоторых случаях экспрессия и сборка плотных соединений зависит от активности АМРК.

[0090] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам, эффективным для упрочнения/защиты кишечного барьера и уменьшения и/или предупреждения прогрессирования хронических заболеваний. Кишечный барьер является критически важной границей, которая отделяет микробы и антигены в просвете кишечника от остальной части организма; нарушенный "низкий" кишечный барьер часто связан с системной инфекцией и воспалением, которое вносит критически важный вклад во многие хронические аллергические, инфекционные, метаболические и аутоиммунные заболевания, такие как ожирение, диабет, воспалительные болезни кишечника, пищевая аллергия и метаболический эндотоксикоз.

[0091] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к активаторам АМРК, которые можно широко использовать для множества патологических состояний и нарушений, связанных с АМРК. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления низкий кишечный барьер может способствовать прогрессированию многих хронических заболеваний, в том числе, но не ограничиваясь только ими: метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в

том числе болезнь Крона, язвенный колит, вызванный ингибитором контрольных точек колит, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

[0092] В некоторых случаях поражение слизистой оболочки кишечника часто является зависимым от дозы осложнением лучевой терапии и химиотерапии. Попытки ограничить поражение кишечника во время облучения и химиотерапии в основном оказались неэффективными. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, активаторы АМПК применимы для лечения желудочно-кишечного поражения. В некоторых вариантах осуществления активаторы АМПК применимы для лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим инсультом. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван химиотерапией.

Ограниченные кишечником модуляторы

[0093] В некоторых случаях имеются опасения, связанные с системной активацией АМПК, например, активацией АМПК в сердце. Например, в некоторых случаях активирующие мутации в субъединице АМПК $\gamma 2$ приводят к PRKAG2 кардиомиопатии. В других случаях системная активация АМПК приводит к гипертрофии сердца и увеличению содержания гликогена в сердце. В некоторых случаях с учетом возможной связи побочных эффектов с системной активацией АМПК селективная активация АМПК в тканях является привлекательным подходом для разработки активаторов АМПК для лечения заболевания.

[0094] В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК ограничен кишечником. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК разработан, как в основном не проникающий в кровоток или в основном не биодоступный в нем. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК разработан для активации активности АМПК в кишечнике и является в основном несистемным. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК обладает низким системным воздействием.

[0095] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низкой пероральной биодоступностью. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает составляющей < 40% пероральной биодоступностью, < 30% пероральной биодоступностью, < 20% пероральной биодоступностью, < 10% пероральной биодоступностью, < 8% пероральной биодоступностью, < 5% пероральной биодоступностью, < 3% пероральной биодоступностью или < 2% пероральной биодоступностью.

[0096] В некоторых вариантах осуществления содержание в плазме несвязанного

ограниченного кишечником активатора АМПК меньше, чем значение EC_{50} для активатора АМПК по отношению к АМПК. В некоторых вариантах осуществления содержание в плазме несвязанного ограниченного кишечником активатора АМПК значительно меньше, чем значение EC_{50} для ограниченного кишечником активатора АМПК по отношению к АМПК. В некоторых вариантах осуществления содержание в плазме несвязанного активатора АМПК в 2, 10, 20, 30, 40, 50 или 100 раз меньше, чем значение EC_{50} для ограниченного кишечником активатора АМПК по отношению к АМПК.

[0097] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низким системным воздействием. В некоторых вариантах осуществления системное воздействие ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10, или менее 5 нМ, связанного или несвязанного, в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления системное воздействие ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10, или менее 5 нг/мл, связанного или несвязанного, в сыворотке крови.

[0098] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает высоким воздействием в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления воздействие в кишечнике ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, более 1, 5, 10, 50, 100, 250 или 500 мкМ.

[0099] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает высоким воздействием в толстой кишке. В некоторых вариантах осуществления воздействие в толстой кишке ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, более 1, 5, 10, 50, 100, 250 или 500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления я воздействие в толстой кишке ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, более 100 мкМ.

[00100] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низкой проникающей способностью. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низкой проникающей способностью в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления проникающая способность ограниченного кишечником активатора АМПК составляет, например, менее $5,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $2,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $1,5 \times 10^{-6}$ см/с, менее $1,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,75 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,50 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,25 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,10 \times 10^{-6}$ см/с или менее $0,05 \times 10^{-6}$ см/с.

[00101] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низкой всасываемостью. В некоторых вариантах осуществления всасываемость ограниченного кишечником активатора АМПК составляет менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10%, менее 5%, или менее 1%.

[00102] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает низким клиренсом в плазме. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК не обнаруживается в плазме

через менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин.

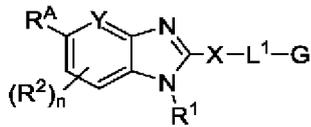
[00103] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК быстро подвергается метаболизму после введения. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает небольшим временем полувыведения. В некоторых вариантах осуществления время полувыведения ограниченного кишечником активатора АМПК составляет менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником активатора АМПК обладают быстрым клиренсом. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником активатора АМПК не обнаруживаются через менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником активатора АМПК обладают низкой биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления значение EC_{50} для метаболитов ограниченного кишечником активатора АМПК в 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500, или 1000 раз больше, чем значение EC_{50} для ограниченного кишечником активатора АМПК по отношению к АМПК. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником активатора АМПК обладают быстрым клиренсом и низкой биологической активностью.

[00104] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК обладает высоким эффлюксом. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником активатор АМПК является субстратом для одного или большего количества кишечных эффлюксных переносчиков, таких как P-gp (MDR1), BCRP или MRP2. В некоторых вариантах осуществления эффлюкс ограниченного кишечником активатора АМПК, измеренный по отношению В-А/А-В в линии клеток, такой как Сасо-2 или МДСК со сверхэкспрессией или без сверхэкспрессии одного или большего количества эффлюксных переносчиков составляет, например, более 2, более 5, более 10, более 25 или более 50.

[00105] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем изобретении, активатор АМПК ограничен кишечником. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК является ограниченным кишечником агонистом АМПК. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК является ограниченным кишечником суперагонистом АМПК. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК является ограниченным кишечником полным агонистом АМПК. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК является ограниченным кишечником частичным агонистом АМПК. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК ковалентно связан с кинетофором. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК ковалентно связан с кинетофором с помощью линкера.

Соединения

[00106] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение (A):



Формула (A)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Y означает N, CH или CR²;

X означает -O-, -S- или -NR¹-;

каждый R¹ независимо означает водород или C₁-C₄ алкил;

каждый R² независимо означает галоген, -CN, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил;

n равно 0-2;

L¹ означает -(CR³R⁴)-(CR⁵R⁶)_m-, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен, или гетероарилен;

R³ и R⁴ все независимо означают водород, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил;

каждый R⁵ и R⁶ независимо означает водород, галоген, -CN, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил;

m равно 0-2;

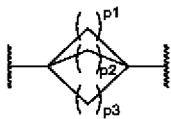
G означает -OR⁷, -C(O)OR⁷, -P(O)(R⁸)OR⁷, -P(O)(OR⁷)₂ или -S(O)₂OR⁷;

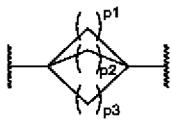
каждый R⁷ независимо означает водород или C₁-C₄ алкил;

R⁸ означает C₁-C₄ алкил;

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹⁰;

или R^A означает -L^A-A;



L^A означает -C≡C- или , где каждое p₁, p₂ и p₃ независимо равно 1 или 2;

или L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹¹;

A означает C₃-C₈ циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²;

каждый R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OC(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил,

фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

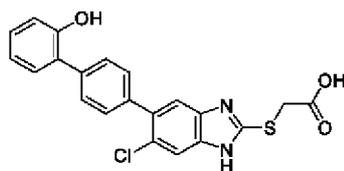
[00107] Любая комбинация групп, описанная выше или ниже для разных переменных, входит в объем настоящего изобретения. В настоящем описании группы и их заместители выбрал специалист в данной области техники, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

[00108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y означает N, CH или CR^2 . В некоторых вариантах осуществления Y означает CH. В некоторых вариантах осуществления Y означает CR^2 . В некоторых вариантах осуществления Y означает N.

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства X означает -O-, -S- или $-NR^1$ -. В некоторых вариантах осуществления X означает -O-. В некоторых вариантах осуществления X означает -S-. В некоторых вариантах осуществления X означает $-NR^1$ -. В некоторых вариантах осуществления X означает $-NR^1$ -; и R^1 означает водород или незамещенный C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления X означает $-NR^1$ -; и R^1 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления X означает -NH-.

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y означает CH; и X означает -S-.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства соединение обладает структурой соединения A1:



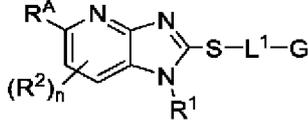
Соединение A1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y означает N; и X означает -S-.

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (I):



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^2 независимо означает галоген, -CN, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

n равно 0-2;

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, C_3 - C_6 циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, -CN, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

m равно 0-2;

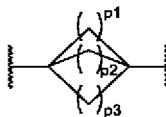
G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

каждый R^7 независимо означает водород или C_1 - C_4 алкил;

R^8 означает C_1 - C_4 алкил;

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ;

или R^A означает $-L^A-A$;



L^A означает $-C\equiv C-$ или $\text{---}C\equiv C\text{---}$, где каждое p_1 , p_2 и p_3 независимо равно 1 или 2;

или L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ;

A означает C_3 - C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо означает галоген, -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил,

C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

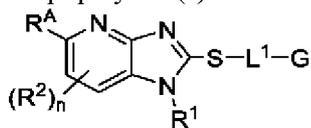
каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[00114] Любая комбинация групп, описанная выше или ниже для разных переменных, входит в объем настоящего изобретения. В настоящем описании группы и их заместители выбрал специалист в данной области техники, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, если L^A означает фенилен, A не означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если L^A означает незамещенный фенилен, A не означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если L^A означает незамещенный фенилен, A не означает 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если L^A означает незамещенный фенилен, A не означает незамещенный 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если L^A означает незамещенный фенилен, A не означает незамещенный морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^A не означает 4-морфолинилфенил.

[00116] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород или C_1-C_4 алкил;

каждый R^2 независимо означает галоген, $-CN$, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

n равно 0-2;

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, C_3-C_6 циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, $-CN$, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

m равно 0-2;

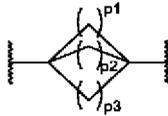
G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

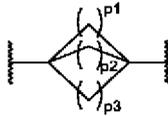
каждый R^7 независимо означает водород или C_1 - C_4 алкил;

R^8 означает C_1 - C_4 алкил;

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ;

или R^A означает $-L^A-A$;



L^A означает $-C\equiv C-$ или , где каждое p_1 , p_2 и p_3 независимо равно 1 или 2;

или L^A означает фенилен или моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ;

A означает C_3 - C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил;

где R^A не означает 4-морфолинилфенил.

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^1 независимо означает водород или незамещенный C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 означает водород.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^2 независимо означает галоген, $-CN$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или

незамещенный C₁-C₄ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R² независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил, н-бутил или незамещенный C₁-C₄ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R² независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R² независимо означает R² означает -F, -Cl или -CN.

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2.

[00120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R¹ означает водород или метил; и каждый R² независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления R¹ означает водород; R² означает -F, -Cl или -CN; и n равно 1.

[00121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L¹ означает C₃-C₆ циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L¹ означает C₃-C₆ циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен, где циклоалкилен, гетероциклоалкилен, фенилен или гетероарилен является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L¹ означает C₃-C₆ циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен, где циклоалкилен, гетероциклоалкилен, фенилен или гетероарилен является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L¹ означает C₃-C₆ циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарилен, где циклоалкилен, гетероциклоалкилен, фенилен или гетероарилен является замещенным.

[00122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L¹ означает C₃-C₆ циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L¹ является замещенным C₃-C₆ циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L¹ означает незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L¹ означает циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, или циклогексилен. В некоторых

вариантах осуществления L^1 означает циклобутилен.

[00123] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает 3- - 6-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 является замещенным 3- - 6-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает незамещенный 3- - 6-членный гетероциклоалкилен.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает фенилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 является замещенным фенилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает незамещенный фенилен.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 является замещенным моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает незамещенный моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает 5- или 6-членный моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает 5-членный моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает 6-членный моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 является замещенным или незамещенный фуранилен, тиенилен, пирролилен, имидазолилен, пиразолилен, триазолилен, оксазолилен, изооксазолилен, тиазолилен, изотиазолилен, оксадиазолилен, тиадиазолилен, пиридилилен, пиримидиниллен, пиридазиниллен, пиазиниллен или триазиниллен.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил; каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил; и m равно 0-2.

[00127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, если L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, R^3 и R^4 все независимо означают водород, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил, н-бутил или незамещенный C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил, этил, изопропил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 все означают водород.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или

его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, если L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, -CN, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, -Cl, -Br, -CN, метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил, н-бутил или незамещенный C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 независимо означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 означает водород.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, если L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или -CF₃; и каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, -CN, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и m равно 0. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает -CH₂-, -CHMe- или -CMe₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает -CH₂-.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^7 независимо означает водород или незамещенный C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо означает водород, метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил или н-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо означает водород, метил, этил, изопропил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 означает водород.

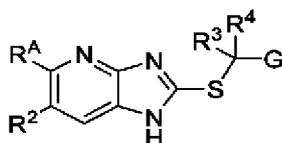
[00132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^8 означает незамещенный C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 означает метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил или н-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^8 означает метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^8 означает метил.

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или

его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства G означает $-C(O)OR^7$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-P(O)(R^8)OR^7$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-P(O)(OR^7)_2$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-S(O)_2OR^7$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, или $-P(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-P(O)(Me)OH$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-P(O)(OEt)(OH)$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-P(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления G означает $-S(O)_2OH$.

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$; каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, $-F$, $-CN$, метил или $-CF_3$; каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и R^8 означает метил. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; m равно 0; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; m равно 0; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, или $-P(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$; R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; m равно 0; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и G означает $-C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, или $-P(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$; и G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $-CH_2-$; и G означает $-C(O)OH$.

[00135] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или

пролекарство.

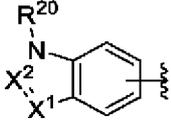
[00136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^A означает 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^A означает хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил или циннолинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^A означает индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензтиазолил или бензизотиазолил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^A означает индазолил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} .

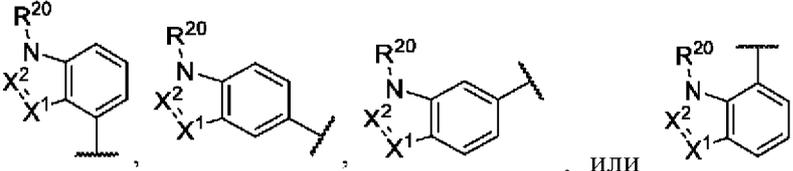
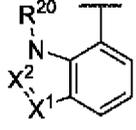
[00137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил или C₃-C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает C₁-C₆ алкил.

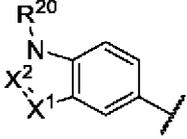
[00138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; каждый R^{10} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; и каждый

R^{10} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; и каждый R^{10} независимо означает галоген, $-CN$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; и каждый R^{10} независимо означает C_1-C_6 алкил.

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A

означает ; где X^1 и X^2 все независимо означают CH , $C-R^{10}$ или N ; и R^{20} означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^A означает

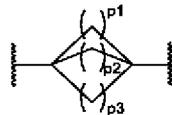
, или ; где X^1 и X^2 все независимо означают CH , $C-R^{10}$ или N ; и R^{20} означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых

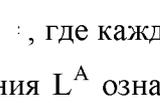
вариантах осуществления R^A означает ; где X^1 и X^2 все независимо означают CH , $C-R^{10}$ или N ; и R^{20} означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{20} означает водород или незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{20} означает водород или незамещенный C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{20} означает водород, метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, изобутил, сим-бутил или н-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{20} независимо означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{20} означает водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{20} означает метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает

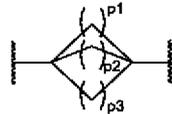
галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает галоген, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

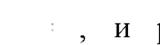
[00140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает $-\text{L}^A\text{-A}$.

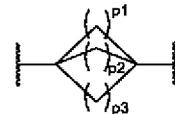
[00141] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A

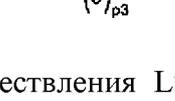


означает $-\text{L}^A\text{-A}$; и L^A означает $-\text{C}\equiv\text{C}-$ или , где каждое p_1 , p_2 и p_3 независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления L^A означает $-\text{C}\equiv\text{C}-$. В некоторых



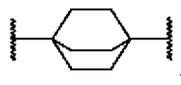
вариантах осуществления L^A означает , и p_1 , p_2 , и p_3 являются



одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^A означает , и p_1 , p_2 , и p_3 не являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^A означает



или

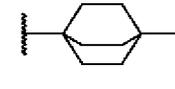


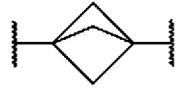
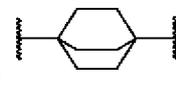
..

В некоторых вариантах осуществления L^A означает



..

В некоторых вариантах осуществления L^A означает .. В

некоторых вариантах осуществления L^A означает $-\text{C}\equiv\text{C}-$, , или ..

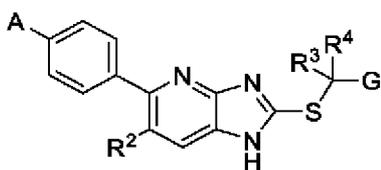
[00142] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^A означает $-\text{L}^A\text{-A}$; и L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает фенилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает незамещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления L^A означает моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает

незамещенный моноциклический гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L^A означает 5- или 6-членный моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает 5-членный моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает 6-членный моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} . В некоторых вариантах осуществления L^A означает пирролилен, пиразолилен, имидазолилен, триазаолилен, фуранилен, тиофенилен, оксазолилен, изооксазолилен, тиазолилен, изотиазолилен, оксадиазолилен, тиадиазолилен, пиридилилен, пиридазинилен, пиримидинилен, пиазинилен, или триазинилен; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} .

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства when R^A означает $-L^A-A$ и L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} , каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

[00144] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства when R^A означает $-L^A-A$, L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ; и каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления L^A означает фенилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ; и каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

[00145] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), (II), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (III):



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00146] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает C₃-C₈ циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹².

[00147] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает незамещенный или замещенный C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает C₃-C₈ циклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает C₃-C₆ циклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает C₅-C₆ циклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹².

[00148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает незамещенный или замещенный 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 8-членный N-гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 5- - 6-членный N-гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает азиридилил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил или тиоморфолинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает пирролидинил или пиперидинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹².

[00149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный или замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления А означает C_6-C_{10} арил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный или замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления А означает нафтил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный или замещенный нафтил.

[00150] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает 5- - 10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный или замещенный 5- - 10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает 5-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, тиофенил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

[00151] В некоторых вариантах осуществления А означает бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает 9- или 10-членный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2

или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает 6,6-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил или циннолинил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензтиазолил или бензизотиазолил; который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

[00152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (А), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления

каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-OH$, $-OSO_2OH$, или $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-OH$ или $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} означает $-OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} означает $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} означает $-OSO_2OH$.

[00153] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, 5-членный моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, C_1-C_6 алкил, $-CF_3$, или 5-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-OH$, $-OSO_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ или триазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо означает $-OH$, $-OSO_2OH$ или триазолил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1 R^{12} означает $-OH$.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или

пролекарства А означает C_3 - C_8 циклоалкил или C_6 - C_{10} арил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, 5-членный моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OH$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, C_1 - C_6 алкил, $-CF_3$, или 5-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, метил, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, метил, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или

тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -OH, -OSO₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -OH, -OSO₂OH, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является незамещенным или замещен группой -OH. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, замещенный группой -OH. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -OH и необязательно замещен одной другой группой, выбранной из числа групп -CH₂CH₂C(CH₃)₃ и триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -OH и необязательно замещен триазолильной группой. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, замещенный группой -OSO₂OH.

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает моноциклический гетероарил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает моноциклический гетероарил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; или А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; или А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный гетероарил,

который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен группой -OH или -OSO₂OH; или А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен группой -OH; или А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен группой -OH. В некоторых вариантах осуществления А означает незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, который является замещенным by -OH group. В некоторых вариантах осуществления А означает пиридинил, замещенный группой -OSO₂OH. В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. . В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил, который является замещенным by -OH group. В некоторых вариантах осуществления А означает пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH.

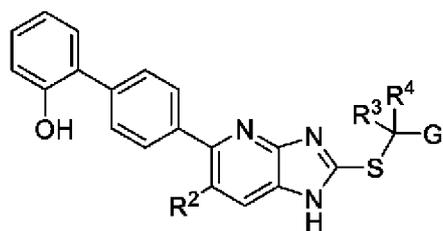
[00156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает C₃-C₈ циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления А означает C₃-C₈ циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OC(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил.

[00157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает C₆-C₁₀ арил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -CN, -ОН, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает галоген, -CN, -ОН, -C(=O)OR¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, 5-членный моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -ОН, -ОМе, -NH₂, -C(=O)ОН, -C(=O)NH₂, -OSO₂ОН, C₁-C₆ алкил, -CF₃, или 5-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -ОН, -ОМе, -NH₂, -C(=O)ОН, -C(=O)NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CF₃, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -ОН, -ОМе, -NH₂, -C(=O)ОН, -C(=O)NH₂, метил, -CF₃, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -ОН, -OSO₂ОН, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -ОН, -OSO₂ОН, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -ОН или -OSO₂ОН. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -ОН. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -ОН и необязательно замещен одной другой группой, выбранной из числа групп -CH₂CH₂C(CH₃)₃ и триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -ОН и необязательно замещен триазолильной группой. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, замещенный группой -OSO₂ОН.

[00158] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства А означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления А означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления А означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен

с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп $-OH$ и $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп $-OH$ и $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления А означает пирролидинил, который является замещенным by $-OH$ group. В некоторых вариантах осуществления А означает пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп $-OH$ и $-C(=O)OH$.

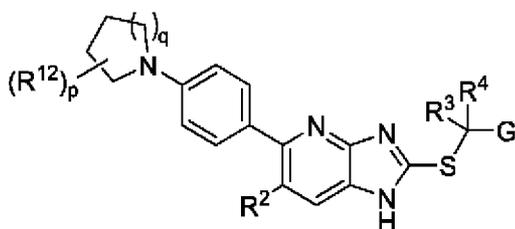
[00159] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), (II), (III) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00160] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), (II), (III) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (V):

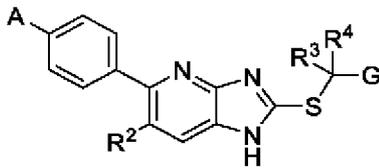


Формула (V),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

q равно 0, 1 или 2; и p равно 0, 1, 2 или 3.

[00161] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (III):



Формула (III),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 независимо означает галоген, $-CN$, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

каждый R^7 независимо означает водород или C_1-C_4 алкил;

R^8 означает C_1-C_4 алкил;

A означает C_3-C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

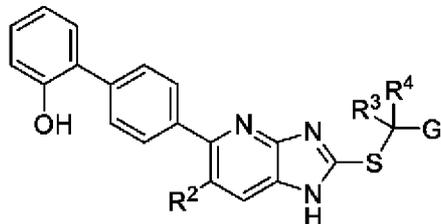
каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[00162] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает C_6-C_{10} арил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления A означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} . В некоторых вариантах осуществления A означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, 5-членный

моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, C₁-C₆ алкил, -CF₃, или 5-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CF₃, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, метил, -CF₃, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -OH, -OSO₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и каждый R^{12} независимо означает -OH, -OSO₂OH, или триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который является замещенным with -OH или -OSO₂OH group. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -OH. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -OH и необязательно замещен одной другой группой, выбранной из числа групп -CH₂CH₂C(CH₃)₃ и триазолил. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, который замещен группой -OH и необязательно замещен триазолильной группой. В некоторых вариантах осуществления А означает фенил, замещенный группой -OSO₂OH.

[00163] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IV):



Формула (IV),

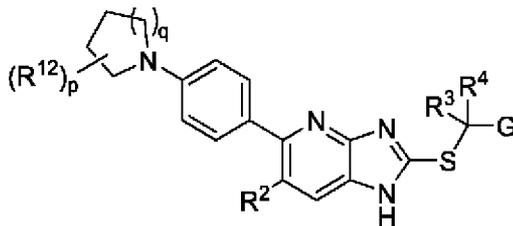
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00164] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^2 независимо означает галоген, -CN, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил; R^3 и R^4 все

независимо означают водород, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил; G означает -C(O)OR⁷, -P(O)(R⁸)OR⁷, -P(O)(OR⁷)₂ или -S(O)₂OR⁷; каждый R⁷ независимо означает водород или C₁-C₄ алкил; и R⁸ означает C₁-C₄ алкил.

[00165] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства A означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹². В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления A означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R¹²; и каждый R¹² независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления A означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления A означает пирролидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления A означает пирролидинил, который является замещенным by -OH group. В некоторых вариантах осуществления A означает пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп -OH и -C(=O)OH.

[00166] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (A), (I), (II), или (III), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (V):



Формула (V),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

q равно 0, 1 или 2; и p равно 0, 1, 2 или 3.

[00167] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R² независимо означает галоген, -CN, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил; R³ и R⁴ все

независимо означают водород, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ фторалкил; G означает -C(O)OR⁷, -P(O)(R⁸)OR⁷, -P(O)(OR⁷)₂ или -S(O)₂OR⁷; каждый R⁷ независимо означает водород или C₁-C₄ алкил; R⁸ означает C₁-C₄ алкил; каждый R¹² независимо означает галоген, -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OC(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и каждый R¹⁴ независимо означает водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и или два R¹⁴ у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹² независимо означает -CN, -OH, -OR¹³, -NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -OSO₂OR¹⁴, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹² независимо означает -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -OSO₂OH, метил или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹² означает -OH или -C(=O)OH.

[00168] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), (IV), или (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R² независимо означает -F, -Cl, -CN, метил, этил, изопропил или -CF₃; R³ и R⁴ все независимо означают водород, метил или -CF₃; каждый R⁷ независимо означает водород, метил или этил; и R⁸ означает метил. В некоторых вариантах осуществления R² означает -F, -Cl или -CN; R³ и R⁴ все независимо означают водород или метил; и G означает -C(O)OH, -P(O)(Me)OH, -P(O)(OEt)(OH), -P(O)(OH)₂ или -S(O)₂OH. В некоторых вариантах осуществления L¹ означает -CH₂-, -CHMe- или -CMe₂-; и G означает -C(O)OH.

[00169] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), (IV), или (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил.

[00170] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), (IV), или (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R¹⁴ независимо означает водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил,

C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹⁴ независимо означает водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹⁴ независимо означает водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹⁴ независимо означает водород или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹⁴ означает водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹⁴ независимо означает C₁-C₆ алкил.

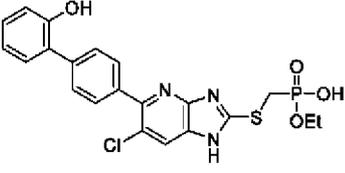
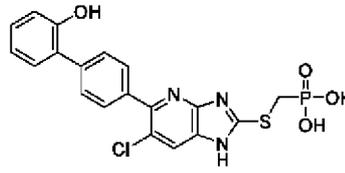
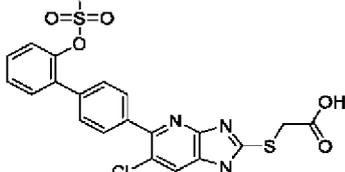
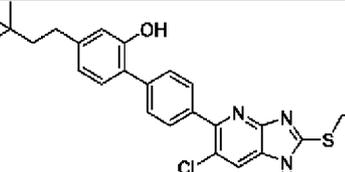
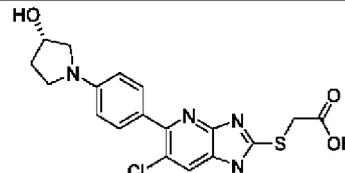
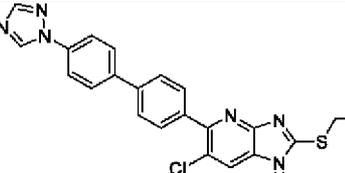
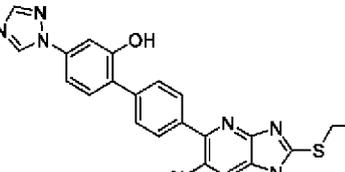
[00171] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), (IV), или (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства два R¹⁴ у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления два R¹⁴ у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[00172] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A), (I), (II), (III), (IV), или (V), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R¹³ независимо означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; и каждый R¹⁴ независимо означает водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; или два R¹⁴ у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

[00173] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем изобретении, представляет собой соединение, указанное в следующей таблице.

Таблица А.

Соединение №	Структура	Название
1		2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота
2		((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил(метил)фосфиновая кислота

3		этилгидро-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат
4		(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфоновая кислота
5		2-((6-хлор-5-(2'-(сульфоокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота
6		2-((6-хлор-5-(4'-(3,3-диметилбутил)-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота
7		(S)-2-((6-хлор-5-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота
8		2-((5-(4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-хлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота
9		2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота

[00174] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, представляет собой фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство соединения, описанного в таблице А. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в таблице А.

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (А), (I), (II), (III), (IV), или (V), или а, выбраны из числа следующих:

фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00176] В некоторых вариантах осуществления активаторы АМПК, раскрытых в настоящем изобретении применимы для лечения патологических состояний, описанных в настоящем изобретении. В других вариантах осуществления любой активатор АМПК можно использовать в способах, описанных в настоящем изобретении. Например, известные активаторы АМПК включают МК-3903, МК-8722, PF-06409577, PXL-770, O-304X, O-304, ENERGI-F701, C-455, NMIC-9, NT-1195, CNX-012, TSL-1516, SU-018, NEX-001 и описанные в US 200360471064, WO-2006071095, WO-2007002461, WO-2007005785, WO-2007019914, WO-2008006432, WO-2008016278, WO-2008083124, WO-2008136642, WO-2009076631, WO-2009124636, WO-2009124636, WO-2009132136, WO-2009152909, WO-2009135580, WO-2010036613, WO-2010047982, WO-2010051176, WO-2010051206, WO-2010066901, WO-2011029855, WO-2011032320, WO-2011033099, WO-2011069298, WO-2011080277, WO-2011106273, WO-2011128251, WO-2011138307, WO-2012001020, WO-2012016217, WO-2012033149, WO-2012101068, WO-2012116145, WO-2012119978, WO-2012119979, WO-2013011932, WO-2013153479, WO-2014001554, WO-2014031441, WO-2014031445, WO-2014031465, WO-2014031468, WO-2014031515, WO-2014031517, WO-2014069426, WO-2014128549, WO-2014133008, WO-2014140704, WO-2014175330, WO-2014202528, WO-2014202580, WO-2015007669, WO-2015063011, WO-2015091937, WO-2016001224, WO-2016023789, WO-2016031842, WO-2016068099, WO-2016092413, WO-2016113299, WO-2016113300, WO-2017146186, WO-2017188288, WO-2017200068, WO-2018035128, WO-2018189679, WO-2018189683, и WO-2020229375. В некоторых вариантах осуществления известные активаторы АМПК можно использовать для лечения патологического состояния или нарушения, включающего ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием или нарушением является метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит и вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, некротизирующий энтероколит, желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией, дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный перитонит,

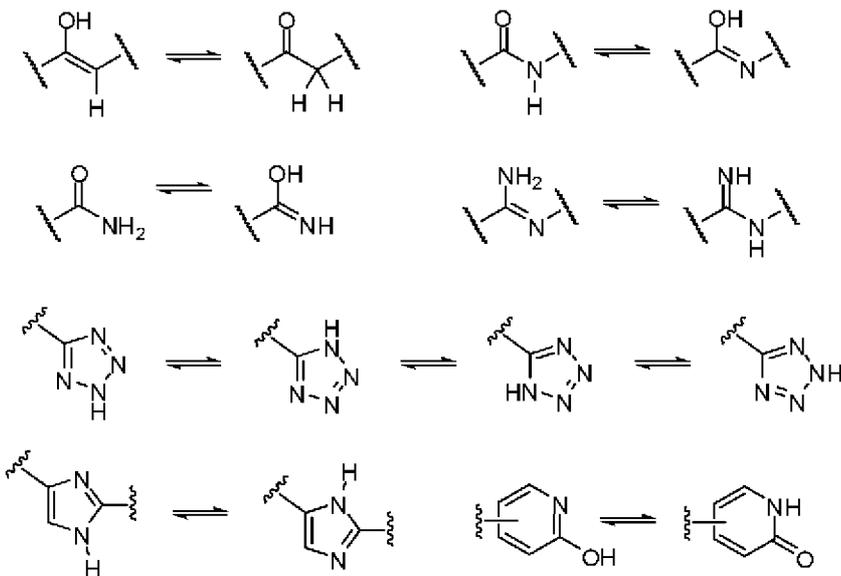
ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем изобретении, известные активаторы АМРК можно использовать для лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим инсультом у нуждающегося в нем субъекта. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван облучением. В некоторых вариантах осуществления токсический инсульт вызван химиотерапией.

Другие формы соединений

[00178] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении существуют в виде "геометрических изомеров". В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат одну или большее количество двойных связей. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все цис, транс, син, анти, противоположные (E) и односторонние (Z) изомеры, а также соответствующие их смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют, как таутомеры.

[00179] "Таутомер" означает молекулу, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют, как таутомеры. В случаях, когда возможна таутомеризация, существует химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от разных факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



[00180] В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат один или большее количество хиральных центров и каждый центр находится в (R)-конфигурации или (S)-конфигурации. Соединения, описанные в настоящем

изобретении, включают все диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предлагаемых в настоящем изобретении, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, образующиеся на одной стадии получения, объединения или взаимопревращения, применимы для случаев применения, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в виде отдельных стереоизомеров по реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим реагентом с образованием пары диастереоизомерных соединений с разделением диастереоизомеров и извлечением оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны способные диссоциировать комплексы (например, кристаллические диастереоизомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереоизомеры обладают разными физическими свойствами (например, температурами плавления, температурами кипения, растворимостями, реакционными способностями и т. п.) и их разделяют с учетом этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереоизомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, по методикам разделения, основанным на различиях растворимостей. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем отделяют вместе с разделяющим реагентом с помощью любых практических средств, которые не приводят к рацемизации.

[00181] Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как орто-, мета- и пара-изомеры относительно бензольного кольца.

[00182] Способы и препараты, описанные в настоящем изобретении, включают применение кристаллических форм (также известны, как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в настоящем изобретении, а также активных метаболитов этих соединений, обладающие таким же типом активности.

[00183] "Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения с кислотами и основаниями. Фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в настоящем изобретении, включает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в настоящем изобретении, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами и фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями.

[00184] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой" означает такие соли, которые сохраняют свою биологическую эффективность и характеристики свободных оснований, которые не являются биологически или в другом отношении нежелательными и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как

хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т. п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Типичные их соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактонураты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения с кислотами основных соединений получают путем взаимодействия форм свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли.

[00185] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием" означает такие соли, которые сохраняют свою биологическую эффективность и характеристики свободных кислот, которые не являются биологически или в другом отношении нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями получают с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются только ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются только ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дихлоргексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N, N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин,

метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. См. выше Berge et al.

[00186] "Пролекарство" означает соединение, которое в некоторых вариантах осуществления при физиологических условиях или путем сольволиза превращается в активное соединение, описанное в настоящем изобретении. Таким образом, термин пролекарство означает предшественника активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство обычно является неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение обладает преимуществами растворимости, совместимости с тканью или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

[00187] Обсуждение пролекарств приведено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[00188] Термин "пролекарство" также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства активного соединения, описанное в настоящем изобретении, получают путем модификации функциональных групп, содержащихся в активном соединении, таким образом, что модифицированная группа отщепляется при стандартном воздействии или *in vivo* с образованием исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксигруппа, аминогруппа, карбоксигруппа или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят млекопитающему, отщепляется с образованием свободной гидроксигруппы, свободной аминогруппы, свободной карбоксигруппы или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются только ими, ацетаты, формиаты и бензоаты функциональных гидроксигрупп или аминогрупп в активных соединениях и т. п.

[00189] "Фармацевтически приемлемый сольват" означает композицию вещества в форме с присоединением растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и образуются во время получения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. "Гидраты" образуются, когда растворителем является вода, или "алкоголяты" образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем изобретении обычно получают или они образуются в способах, описанных в настоящем изобретении. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

[00190] Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления применяют в разных изотопно обогащенных формах, например, обогащенных с помощью ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В некоторых вариантах осуществления

соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы можно получить по методике, описанной в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность или эффективность и таким образом увеличить длительность действия лекарственных средств.

[00191] Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем изобретении включают соединения, которые различаются только присутствием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие приведенными структурами с тем отличием, что водород заменен на дейтерий или тритий, или углерод заменен на обогащенный с помощью ^{13}C или ^{14}C углерод, входят в объем настоящего изобретения.

[00192] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно обладают не встречающимся в природе содержанием изотопов одного или большего количества атомов, которые образуют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Замещение изотопами ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I входит в объем настоящего изобретения. Все изотопные варианты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, радиоактивные или нет, входят в объем настоящего изобретения.

[00193] В некоторых вариантах осуществления в соединениях, раскрытых в настоящем изобретении, часть или все атомы ^1H заменены атомами ^2H . Методики синтеза содержащих дейтерий соединений известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления дейтерийзамещенные соединения синтезируют по разным методикам, таким как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00194] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении мечены другими средствами, включая, но не ограничиваясь только ими, использованием хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[00195] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, описанное в настоящем изобретении, являются в основном чистыми, так что они содержат менее примерно 5% или менее примерно 1% или менее примерно 0,1% других небольших органических молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или большем количестве стадий методики синтеза.

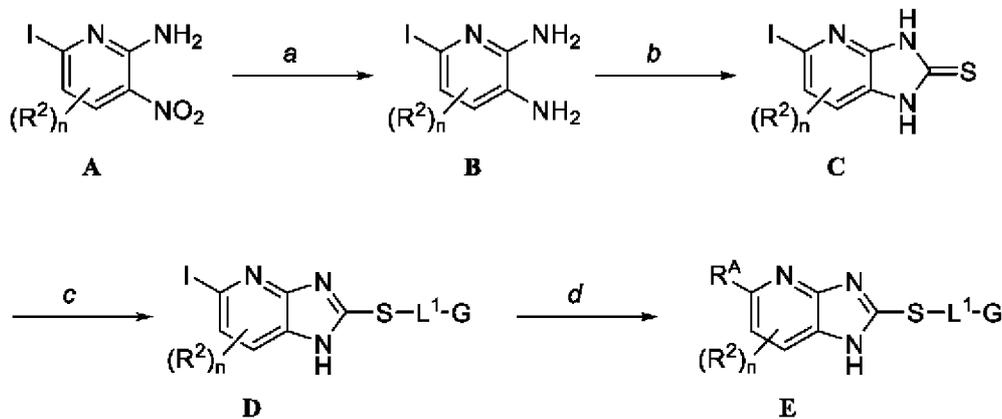
Получение соединений

[00196] Соединения, описанные в настоящем изобретении, синтезируют по стандартным методикам синтеза или по методикам, известным в данной области техники, в сочетании с методиками, описанными в настоящем изобретении.

[00197] Если не указано иное, используют обычные методики масс-спектропии, NMR, HPLC, химии белка, биохимии, методики рекомбинантной DNA и фармакологии.

[00198] Соединения получают по стандартным методикам органической химии, таким как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Для синтетических превращений, описанных в настоящем изобретении, можно использовать альтернативные условия проведения реакций такие как изменение растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также разные химические реагенты и другие условия проведения реакции.

[00199] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают, как описано на схеме ниже.



a. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; b. C(S)Cl_2 ; c. $\text{Br-L}^1\text{-G}$; d. $\text{R}^A\text{-B(OR)}_2$

[00200] Вкратце, нитропиридин A восстанавливают в бисаминопиридин B. Соединение B обрабатывают тиофосгеном и получают соединение C. Соединение C вводят в реакцию замещения с подходящим алкилбромидом и получают соединение D. В заключение арилийодид D обрабатывают при условиях перекрестного сочетания, например, перекрестного сочетания по Судзуки, и получают конечное соединение E.

[00201] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают, как описано в примерах.

Фармацевтические композиции

[00202] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая активатор АМПК, описанный в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В некоторых вариантах осуществления активатор АМПК объединяют с фармацевтически подходящим (или приемлемым) носителем (также называемым в настоящем изобретении фармацевтически подходящим (или приемлемым) инертным наполнителем, физиологически подходящим (или приемлемым) инертным наполнителем или

физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основании выбранного пути введения, например, перорального введения, и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00203] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекции, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую сыпучесть поддерживают, например, путем использования материалов для покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ.

Комбинированные терапии

[00204] В некоторых вариантах осуществления целесообразно введение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических средств.

[00205] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации с одним или большим количеством протвовоспалительных средств. Примеры протвовоспалительных средств, используемых в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают, но не ограничиваются только ими: аминсалицилаты, такие как балсалазид, мезаламин, олсалазин и сульфалазин; кортикостероиды, такие как будесонид, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и бетаметазон; средства против TNF-альфа, такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб и PRX-106; средства против IL-12 и/или 23, такие как устекинумаб, гуселькумаб, бразикумаб, мирикизумаб, рисанкизумаб и PTG-200; средства против интегринов, такие как натализумаб, ведолизумаб, этролизумаб, SHP 647 (PF-00547659), аликафорсен, абрилумаб, AJM300 и PTG-100; ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, филготиниб, пефициниб, итациниб, АВТ-494 и TD-1473; модуляторы S1P1R, такие как озанимод, амиселимод, etrasimod и СВР-307; салицилаты, такие как аспирин, салициловая кислота, гентизиновая кислота, салицилат холина-магния, салицилат холина, салицилат холина-магния, салицилат холина, салицилат магния, салицилат натрия и дифлунизал; ингибиторы СОХ, такие как карпрофен, фенопрофен, фенопрофен-кальций, фторбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кетолорак, кеторолак трометамин, напроксен, оксaproзин, диклофенак, этодолак индометацин, сулиндак, толметин, меклофенамат, меклофенамат-натрий, мефенаминовая кислота, пироксикам и мелоксикам; специфические ингибиторы СОХ-2, такие как, но не ограничиваясь только ими, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб,

парекоксиб, эторикооксиб, лумиракоксиб, CS-502, JTE-522, L-745 337 и NS398; и средства IL-22, такие как RG-7880. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации со следующими: аминсалицилат, кортикостероид, средство против TNF-альфа, средство против IL-12 и/или 23, средство против интегринов, ингибитор JAK, модулятор S1P1R, салицилат, ингибитор COX, специфический ингибитор COX-2, средство интерлейкин-22a (IL-22) или их комбинация.

[00206] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации с одним или большим количеством средств, которые улучшают функцию желудочно-кишечного барьера. Примеры средств, которые улучшают функцию желудочно-кишечного барьера, используемых в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством включают, но не ограничиваются только ими: ингибиторы HIF-PH, такие как DS-1093, TRC-160334 и GB-004; агонист MC1Rs, такие как PL-8177; ингибиторы EZH2, такие как IMU-856; и ингибиторы DPP-4, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, омариглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин и дутоглиптин. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации с ингибитором пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PH), агонистом меланокортинового-1 рецептора (MC1R), усилителем ингибитора гомолога 2 zeste (EZH2) или их комбинации.

[00207] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации со следующими: агонист глюкагоноподобного пептида (GLP)-1, агонист GLP-2, совместный агонист GLP-1/2, агонист рецептора активатора пролиферации перкосисомы (PPAR), агонист фарнезоидного рецептора X (FXR), агонист TGR5, агонист GPR40, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы, ингибитор стеароил-СоА-десатуразы 1 (SCD-1), ингибитор дипептидипептидазы 4 (DPP-4) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает одно или большее количество противодиабетических средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает одно или большее количество средств против ожирения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает одно или большее количество средств для лечения нарушений питания.

[00208] Примеры агониста GLP-1, используемого в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью,

сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: эксенатид, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид, албиглутид, дилаглутид, семаглутид, OWL833 и ORMD 0901.

[00209] Примеры агониста GLP-2, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: теаглутид, глепаглутид (ZP1848), элсиглутид (ZP1846), апраглутид (FE 203799), HM-15912, NB-1002, GX-G8, PE-0503 и SAN-134 и описанные в WO-2011050174, WO-2012028602, WO-2013164484, WO-2019040399, WO-2018142363, WO-2019090209, WO-2006117565, WO-2019086559, WO-2017002786, WO-2010042145, WO-2008056155, WO-2007067828, WO-2018229252, WO-2013040093, WO-2002066511, WO-2005067368, WO-2009739031, WO-2009632414 и WO2008028117

[00210] Примеры совместного агониста GLP-1/2, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают ZP-GG-72 и описанные в WO-2018104561, WO-2018104558, WO-2018103868, WO-2018104560, WO-2018104559, WO-2018009778, WO-2016066818 и WO-2014096440.

[00211] Примеры агониста PPAR, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: элафибранор (GFT505), ланифибранор, пиоглитазон, росиглитазон, сароглитазар, селадельпар и GW501516.

[00212] Примеры агониста FXR, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: обетихоловую кислоту, NGM-282, EYP001, GS-9674, тропифексор (LJN452) и LMB-763.

[00213] Примеры агониста TGR5, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: INT-777, XL-475, SRX-1374, RDX-8940, RDX-98940, SB-756050 и раскрытые в WO-2008091540, WO-2010059853, WO-2011071565, WO-2018005801, WO-2010014739, WO-2018005794, WO-2016054208, WO-2015160772, WO-2013096771, WO-2008067222, WO-2008067219, WO-2009026241, WO-2010016846, WO-2012082947, WO-2012149236, WO-2008097976, WO-2016205475, WO-2015183794, WO-2013054338, WO-2010059859, WO-2010014836, WO-2016086115, WO-2017147159, WO-2017147174, WO-2017106818, WO-2016161003, WO-2014100025, WO-2014100021, WO-2016073767, WO-2016130809, WO-2018226724, WO-2018237350, WO-2010093845, WO-2017147137, WO-2015181275, WO-2017027396, WO-2018222701, WO-2018064441, WO-2017053826, WO-2014066819, WO-2017079062, WO-2014200349, WO-2017180577, WO-2014085474.

[00214] Примеры агониста GPR40, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: фасиглифам, MR-1704, SCO-

267, SHR-0534, HXP-0057-SS, LY-2922470, P-11187, JTT-851, ASP-4178, AMG-837, ID-11014A, HD-C715, CNX-011-67, JNJ-076, TU-5113, HD-6277, MK-8666, LY-2881835, CPL-207-280, ZYDG-2 и описанные в US-07750048, WO-2005051890, WO-2005095338, WO-2006011615, WO-2006083612, WO-2006083781, WO-2007088857, WO-2007123225, WO-2007136572, WO-2008054674, WO-2008054675, WO-2008063768, WO-2009039942, WO-2009039943, WO-2009054390, WO-2009054423, WO-2009054468, WO-2009054479, WO-2009058237, WO-2010085522, WO-2010085525, WO-2010085528, WO-2010091176, WO-2010123016, WO-2010123017, WO-2010143733, WO-2011046851, WO-2011052756, WO-2011066183, WO-2011078371, WO-2011161030, WO-2012004269, WO-2012004270, WO-2012010413, WO-2012011125, WO-2012046869, WO-2012072691, WO-2012111849, WO-2012147518, WO-2013025424, WO-2013057743, WO-2013104257, WO-2013122028, WO-2013122029, WO-2013128378, WO-2013144097, WO-2013154163, WO-2013164292, WO-2013178575, WO-2014019186, WO-2014073904, WO-2014082918, WO-2014086712, WO-2014122067, WO-2014130608, WO-2014146604, WO-2014169817, WO-2014170842, WO-2014187343, WO-2015000412, WO-2015010655, WO-2015020184, WO-2015024448, WO-2015024526, WO-2015028960, WO-2015032328, WO-2015044073, WO-2015051496, WO-2015062486, WO-2015073342, WO-2015078802, WO-2015084692, WO-2015088868, WO-2015089809, WO-2015097713, WO-2015105779, WO-2015105786, WO-2015119899, WO-2015176267, WO-201600771, WO-2016019587, WO-2016022446, WO-2016022448, WO-2016022742, WO-2016032120, WO-2016057731, WO-2017025368, WO-2017027309, WO-2017027310, WO-2017027312, WO-2017042121, WO-2017172505, WO-2017180571, WO-2018077699, WO-2018081047, WO-2018095877, WO-2018106518, WO-2018111012, WO-2018118670, WO-2018138026, WO-2018138027, WO-2018138028, WO-2018138029, WO-2018138030, WO-2018146008, WO-2018172727, WO-2018181847, WO-2018182050, WO-2018219204, WO-2019099315 и WO-2019134984.

[00215] Примеры агониста GPR119, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: DS-8500a, HD-2355, LC34AD3, PSN-491, HM-47000, PSN-821, MBX-2982, GSK-1292263, APD597, DA-1241 и описанные в WO-2009141238, WO-2010008739, WO-2011008663, WO-2010013849, WO-2012046792, WO-2012117996, WO-2010128414, WO-2011025006, WO-2012046249, WO-2009106565, WO-2011147951, WO-2011127106, WO-2012025811, WO-2011138427, WO-2011140161, WO-2011061679, WO-2017175066, WO-2017175068, WO-2015080446, WO-2013173198, US-20120053180, WO-2011044001, WO-2010009183, WO-2012037393, WO-2009105715, WO-2013074388, WO-2013066869, WO-2009117421, WO-201008851, WO-2012077655, WO-2009106561, WO-2008109702, WO-2011140160, WO-2009126535, WO-2009105717, WO-2013122821, WO-2010006191, WO-2009012275, WO-2010048149, WO-2009105722, WO-2012103806, WO-2008025798, WO-2008097428, WO-2011146335, WO-2012080476, WO-2017106112, WO-2012145361, WO-2012098217, WO-2008137435, WO-2008137436, WO-2009143049, WO-2014074668, WO-2014052619, WO-

2013055910, WO-2012170702, WO-2012145604, WO-2012145603, WO-2011030139, WO-2018153849, WO-2017222713, WO-2015150565, WO-2015150563, WO-2015150564, WO-2014056938, WO-2007120689, WO-2016068453, WO-2007120702, WO-2013167514, WO-2011113947, WO-2007003962, WO-2011153435, WO-2018026890, WO-2011163090, WO-2011041154, WO-2008083238, WO-2008070692, WO-2011150067 и WO-2009123992.

[00216] Примеры антагониста или обратного агониста SSTR5, используемого в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают описанные в: WO-03104816, WO-2009050309, WO-2015052910, WO-2011146324, WO-2006128803, WO-2010056717, WO-2012024183 и WO-2016205032.

[00217] Примеры ингибитора ACC, используемого в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: фирсоколат, GS-834356 и PF-05221304.

[00218] Примеры ингибитора SCD-1, используемого в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают арамоксол.

[00219] Примеры ингибитора DPP-4, используемого в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, омариглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин и дутоглиптин.

[00220] Примеры противодиабетических средств, используемых в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид, албиглутид, дилаглутид, семаглутид, OWL833 и ORMD 0901; ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, серглифлозин, сотаглифлозин и тофоглифлозин; бигуаниды, такие как метформин; инсулин и аналоги инсулина.

[00221] Примеры средств против ожирения, используемых в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-1, такие как лираглутид, семаглутид; ингибиторы SGLT1/2, такие как LIK066, прамлинтид и другие аналоги амилина, такие как AM-833, AC2307 и BI 473494; аналоги PYY, такие как NN-9747, NN-9748, AC-162352, AC-163954, GT-001, GT-002, GT-003 и RHS-08; агонисты рецептора GIP, такие как APD-668 и APD-597; совместные агонисты GLP-1/GIP, такие как тирзепатид (LY329176), BHM-089, LBT-6030, CT-868, SCO-094, NNC-0090-2746, RG-7685, NN-9709 и SAR-438335; совместный агонист GLP-1/глюкагона, такой как котадутид (MEDI0382), BI 456906, TT-401, G-49, H&D-001A, ZP-

2929 и HM-12525A; тройной агонист GLP-1/GIP/глюкагона, такой как SAR-441255, HM-15211 и NN-9423; совместные агонисты GLP-1/секретина, такие как GUB06-046; аналоги лептина, такие как метрелептин; модуляторы GDF15, такие как описанные в WO2012138919, WO2015017710, WO2015198199, WO-2017147742 и WO-2018071493; модуляторы рецептора FGF21, такие как NN9499, NGM386, NGM313, BFKB8488A (RG7992), AKR-001, LLF-580, CVX-343, LY-2405319, BIO89-100 и BMS-986036; агонисты MC4, такие как сетмеланотид; ингибиторы MetAP2, такие как ZGN-1061; модуляторы грелинового рецептора, такие как HM04 и AZP-531; и аналоги окситоцина, такие как карбетоцин.

[00222] Примеры средств для лечения нарушений питания, использующихся в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-2, такие как тегаглутид, глепаглутид (ZP1848), элсиглутид (ZP1846), апраглутид (FE 203799), HM-15912, NB-1002, GX-G8, PE-0503, SAN-134 и описанные в WO-2011050174, WO-2012028602, WO-2013164484, WO-2019040399, WO-2018142363, WO-2019090209, WO-2006117565, WO-2019086559, WO-2017002786, WO-2010042145, WO-2008056155, WO-2007067828, WO-2018229252, WO-2013040093, WO-2002066511, WO-2005067368, WO-2009739031, WO-2009632414 и WO2008028117; и совместные агонисты рецептора GLP-1/GLP-2, такие как ZP-GG-72 и описанные в WO-2018104561, WO-2018104558, WO-2018103868, WO-2018104560, WO-2018104559, WO-2018009778, WO-2016066818 и WO-2014096440.

[00223] В одном варианте осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, улучшается путем введения вспомогательного вещества (т. е. само вспомогательное вещество обладает минимальным терапевтическим преимуществом, но в комбинации с другим терапевтическим средством общее терапевтическое преимущество для пациента улучшается). Или, в некоторых вариантах осуществления преимущество, ощущаемое пациентом, улучшается с помощью введения одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, вместе с другим средством (что также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтическим преимуществом.

[00224] В одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство вводят вместе с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств, где соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и дополнительное терапевтическое средство (средства) модулируют разные аспекты подвергающегося лечению заболевания, нарушения или патологического состояния и тем самым обеспечивает более значительное общее преимущество, чем введение любого терапевтического средства по отдельности. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство (средства) представляет собой

агонист глюкагоноподобного пептида (GLP)-1, агонист GLP-2, совместный агонист GLP-1/2, агонист рецептора активатора пролиферации пероксисомы (PPAR), агонист фарнезоидного рецептора X (FXR), ингибитор стеароил-CoA-десатуразы 1 (SCD-1), ингибитор дипептидипептидазы 4 (DPP-4) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противовоспалительное средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство (средства) представляет собой аминосалицилат, кортикостероид, средство против TNF-альфа, средство против IL-12 и/или 23, средство против интегринов, ингибитор JAK, модулятор S1P1R, салицилат, ингибитор COX, специфический ингибитор COX-2, средство IL-22 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство (средства) представляет собой средство, которое улучшает функцию желудочно-кишечного барьера. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство (средства) представляет собой ингибитор HIF-PH, агонист MC1R, ингибитор EZH2 или их комбинацию.

[00225] В некоторых вариантах осуществления общее преимущество, ощущаемое пациентом, является аддитивным эффектом двух (или большего количества) терапевтических средств. В других вариантах осуществления пациент ощущает синергетическое преимущество двух (или большего количества) терапевтических средств.

[00226] В комбинированной терапии множество терапевтических средств (одно из которых является одним из соединений, описанных в настоящем изобретении) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение одновременное, множество терапевтических средств, только в качестве примера, вводят в одной, объединенной форме или во множестве форм (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

[00227] Соединения, описанные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры или пролекарства, а также комбинированные лекарственные средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или патологического состояния и временной режим введения композиции, содержащей соединение, меняется. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, используют в качестве профилактических и вводят непрерывно субъекту, у которого имеется склонность к возникновению патологических состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или патологического состояния. В другом варианте осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после начала симптомов. В предпочтительных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, вводят насколько практически целесообразно скорее после обнаружения начала или предположения о начале заболевания или патологического состояния и в течение времени, необходимого для лечения заболевания.

[00228] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в

настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации со следующими: противовоспалительное средство, противораковое средство, иммуносупрессорное средство, стероид, нестероидное противовоспалительное средство, антигистаминное средство, анальгетическое средство, блокирующее гормон средство, лучевая терапия, моноклональные антитела или их комбинации.

ПРИМЕРЫ

Перечень аббревиатур

[00229] При использовании выше и во всем описании в настоящем изобретении следующие аббревиатуры, если не указано иное, обладают следующими значениями:

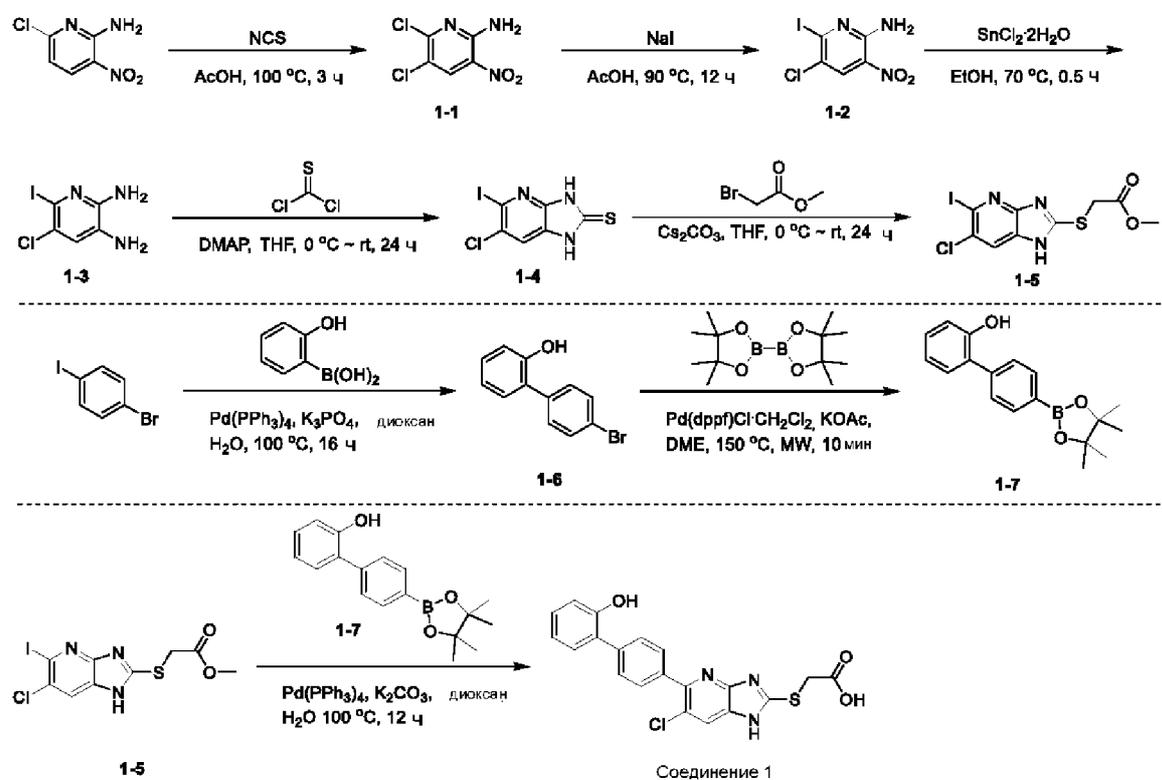
ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
BDP	бис(пинаколято)дибор
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc или EA	этилацетат
FA	муравьиная кислота
ч	час(ы)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
KOAc	ацетат калия
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минута (минуты)
MOMCl	метоксиметилхлорид
MS	мсс-спектроскопия
MW	микроволновое облучение
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMR	ядерный магнитный резонанс
PCu ₃	трициклогексилфосфин

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
rt или RT	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TMS-Br	триметилсилилбромид
tR	время удерживания

I. Химический синтез

[00230] Если не указано иное, реагенты и растворители используются в том виде, в котором они поступили от поставщиков. Безводные растворители и высушенную в сушильном шкафу стеклянную посуду используют для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не оптимизировали. Времена реакций являются приближенными и их не оптимизировали. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1: Получение 2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусной кислоты (соединение 1)



[00231] Стадия 1: 5,6-дихлор-3-нитропиридин-2-амин (1-1): К раствору 6-хлор-3-нитропиридин-2-амин (50 г, 0,29 моля, 1 экв.) в AcOH (250 мл) добавляли NCS (46 г, 0,35 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до

комнатной температуры, затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали этанолом (100 мл), затем сушили в вакууме и получали 1-1 (48 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=207,9.

[00232] Стадия 2: 5-хлор-6-йод-3-нитропиридин-2-амин (1-2): К раствору 1-1 (48 г, 0,23 моля, 1 экв.) в AcOH (250 мл) добавляли NaI (73 г, 0,48 моля, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (500 мл), затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (200 мл), затем сушили в вакууме и получали 1-2 (60 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=299,8.

[00233] Стадия 3: 5-хлор-6-йодпиридин-2,3-диамин (1-3): К раствору 1-2 (60 г, 0,20 моля, 1 экв.) в EtOH (300 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (0,18 кг, 0,80 моля, 4 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (450 мл) и KF (0,18 кг). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл×2), затем концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 2:1 до 0:1 в градиентном режиме) и получали 1-3 (41 г, 73% выход, 96% чистота) в виде почти белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=269,9.

[00234] Стадия 4: 6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-тион (1-4): К раствору 1-3 (20 г, 74 ммоль, 1 экв.) и DMAP (26 г, 0,22 моля, 2,9 экв.) в THF (400 мл) по каплям добавляли тиокарбонилдихлорид (12 г, 0,10 моля, 8,0 мл, 1,4 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат (2000 мл) и 2 н. HCl (200 мл). Органический слой промывали насыщенным рассолом (300 мл×2), затем концентрировали в вакууме и получали 1-4 (17 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=311,8.

[00235] Стадия 5: метил-2-((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (1-5): К раствору 1-4 (2,0 г, 6,4 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,2 г, 13 ммоль, 2 экв.) и метил-2-бромацетат (0,49 г, 3,2 ммоль, 0,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию останавливали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 1:0 до 2:1 в градиентном режиме) и получали 1-5 (0,80 г, 80% чистота, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=383,8.

[00236] Стадия 6: 4'-бром-[1,1'-бифенил]-2-ол (1-6): К раствору 1-бром-4-йодбензола (10 г, 35 ммоль, 1 экв.) и (2-гидроксифенил)бороновой кислоты (5,4 г, 39 ммоль, 1,1 экв.) в H₂O (50 мл) и диоксане (150 мл) добавляли K₃PO₄ (11 г, 53 ммоль, 1,5 экв.), Pd(PPh₃)₄ (1,0 г, 0,88 ммоль, 0,025 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь

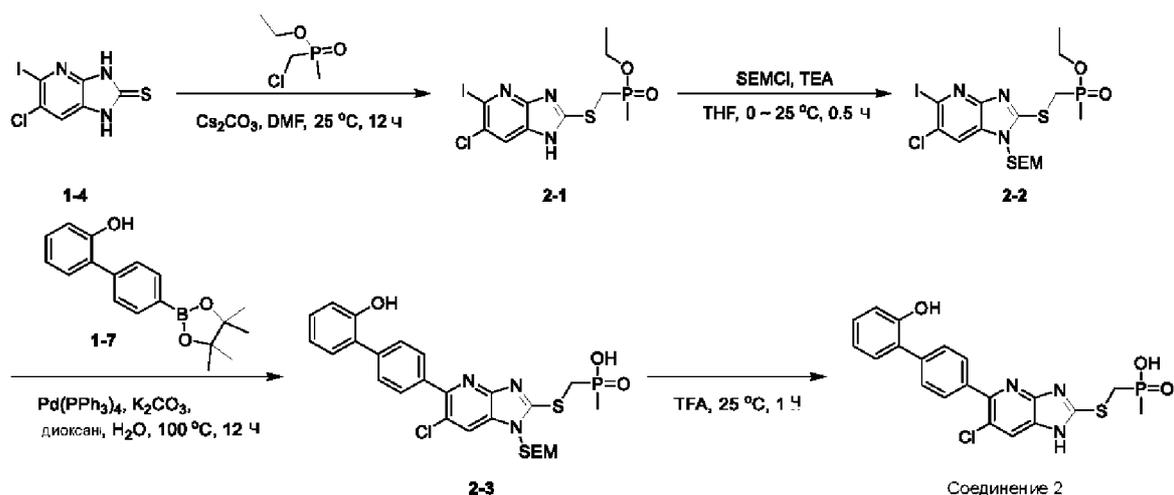
перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (400 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 50:1 до 5:1 в градиентном режиме) и получали 1-6 (7,2 г, 82% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =249,9. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7,66-7,60 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,19 (s, 1H).

[00237] Стадия 7: 4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ол (1-7): К раствору 1-6 (3,5 г, 14 ммоль, 1 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (3,9 г, 15 ммоль, 1,1 экв.) в DME (35 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,29 г, 0,35 ммоль, 0,025 экв.) и KOAc (4,1 г, 42 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 150°C микроволновым облучением в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 20:1 до 5:1) и получали 1-7 (2,8 г, 86% чистота, 58% выход) в виде белого твердого вещества, LCMS: (ES⁻) m/z (M-H)⁻ =295,0.

[00238] Стадия 8: 2-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 1): К раствору метил-1-5 (0,25 г, 0,65 ммоль, 1 экв.) и 1-7 (0,39 г, 1,3 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0,27 г, 2,0 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 65 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток растворяли в воде (20 мл) и затем устанавливали pH 6~7 с помощью 1 н. HCl. Эту суспензию экстрагировали этилацетатом (30 мл×5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали желтый остаток. К остатку добавляли петролейный эфир (10 мл) и этилацетат (1 мл) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем эту суспензию фильтровали. Остаток на фильтре очищали с помощью препаративной HPLC (щелочная среда) [колонок: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 0% - 25%, 10 мин] и получали соединение 1 (78 мг, 29% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =412,0. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 4H), 7,35 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,04 (s, 2H).

Пример 2: Получение (((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-

имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-илтио)метил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 2 соль с FA)



[00239] Стадия 1: этил-(((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-илтио)метил)(метил)фосфинат (2-1): К раствору 1-4 (0,50 г, 1,6 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,2 ммоль) и этил-(хлорметил)(метил)фосфинат (0,20 г, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (40 мл), pH устанавливали равным ~6 в водном растворе HCl и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (20 мл×2) и концентрировали в вакууме и получали 2-1 (0,80 г, неочищенное вещество) в виде черно-коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=431,7.

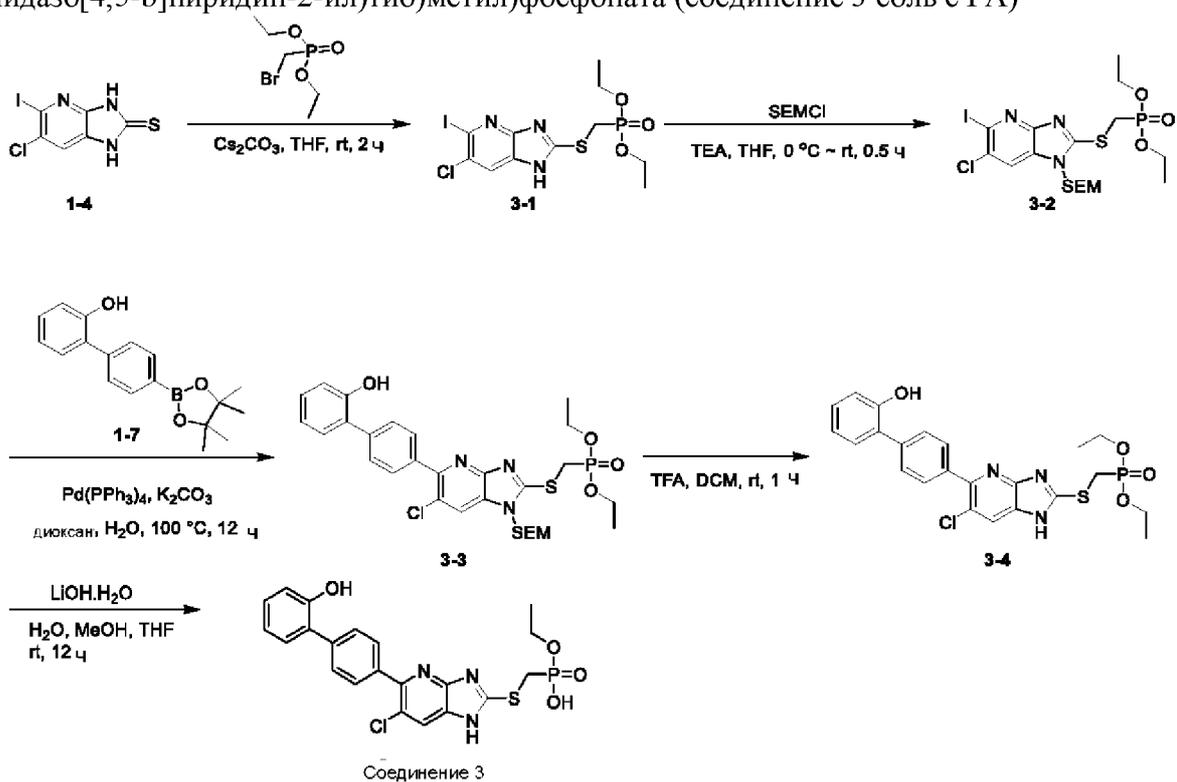
[00240] Стадия 2: этил-(((6-хлор-5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-илтио)метил)(метил)фосфинат (2-2): К раствору 2-1 (0,80 г, 1,9 ммоль) в THF (16 мл) добавляли TEA (0,38 г, 3,7 ммоль, 0,52 мл), затем SEM-Cl (0,37 г, 2,2 ммоль, 0,39 мл) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакцию останавливали с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (40 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 100:1 до 0:1) и получали 2-2 (0,28 г, 0,43 ммоль, 23% выход, 86% чистота) в виде желтого масла. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7,89 (s, 1H), 5,56 (d, J=2,4 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,76 (d, J=10,8 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,32 (m, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

[00241] Стадия 3: этил-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-илтио)метил)(метил)фосфинат (2-3): К раствору 2-2 (0,10 г, 0,15 ммоль) и 1-7 (68 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (8,8 мг, 7,6 мкмоль) и K₂CO₃ (63 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Значение pH смеси устанавливали равным ~5 в водном растворе HCl и экстрагировали

этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-3 (0,18 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=576,0.

[00242] Стадия 4: (((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 2 соль с FA): Раствор 2-3 (0,16 г, 0,26 ммоль) в TFA (0,8 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 25°C и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: UniSil 3-100 C18 Ultra (150×25 мм×3 мкм); подвижная фаза: [A: 0,225% FA в воде, B: ACN]; B%: 33%-63% в градиентном режиме за 10 мин) и получали соединение 2 соль с FA (17 мг, 32 мкмоль, 11% выход, 92% чистота, соль с FA) в виде почти белого твердого вещества. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ=9,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (d, J=6,0 Hz, 4H), 7,33 (dd, J₁=1,6 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,55 (d, J=10,4 Hz, 2H), 1,42 (d, J=14,4 Hz, 3H).

Пример 3: Получение этилгидро-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфоната (соединение 3 соль с FA)



[00243] Стадия 1: диэтил-(((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат (3-1): К раствору 1-4 (1,0 г, 3,2 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,1 г, 6,4 ммоль) и диэтил-(бромметил)фосфонат (0,59 г, 2,6 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (50 мл), значение pH устанавливали равным ~6 1 н. водным раствором HCl и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (30 мл×2), концентрировали в вакууме и получали 3-1 (1,6 г, неочищенное

вещество) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=461,9.

[00244] Стадия 2: диэтил-(((6-хлор-5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат (3-2): К раствору 3-1 (1,6 г, 3,5 ммоль) и ТЕА (0,53 г, 5,2 ммоль) в THF (32 мл) добавляли SEM-Cl (0,58 г, 3,5 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (30 мл×2) и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 10:1 до 1:1 в градиентном режиме) и получали 3-2 (1,0 г, 44% выход за две стадии) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=592,1.

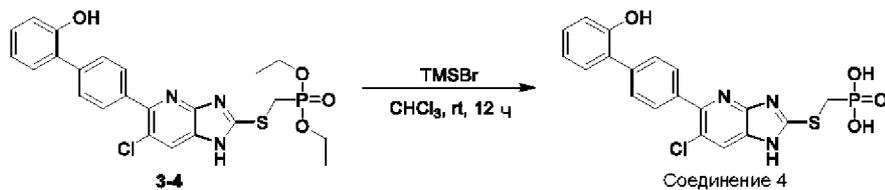
[00245] Стадия 3: диэтил-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат (3-3): К раствору 3-2 (0,29 г, 0,49 ммоль) и 1-7 (0,22 г, 0,73 ммоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (3 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 25 мкмоль) и K₂CO₃ (0,20 г, 1,5 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакцию останавливали водой (30 мл), затем разбавляли этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 20:1 до 1:1 в градиентном режиме) и получали 3-3 (0,20 г, 65% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=634,3.

[00246] Стадия 4: диэтил-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат (3-4): Раствор 3-3 (0,20 г, 0,32 ммоль) в TFA (1 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и значение pH устанавливали равным ~2 в водном растворе HCl. Смесь разбавляли водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: 0,225% FA в воде; B: ACN]; B%: 40%-70% в градиентном режиме за 10 мин) и получали 3-4 (30 мг, 55 мкмоль, соль с FA) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=504,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05~7,85 (m, 1H), 7,80 (d, J=8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,37~7,30 (m, 1H), 7,30~7,22 (m, 1H), 7,06~6,97 (m, 2H), 4,30~4,10 (m, 4H), 3,56 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,34 (t, J=6,8 Hz, 6H).

[00247] Стадия 5: этилгидро-(((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфонат (соединение 3 соль с FA): К раствору 3-4 (30 мг, 60 мкмоль) в H₂O (0,3 мл), MeOH (0,3 мл) и THF (0,3 мл) добавляли LiOH·H₂O (8,3 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь

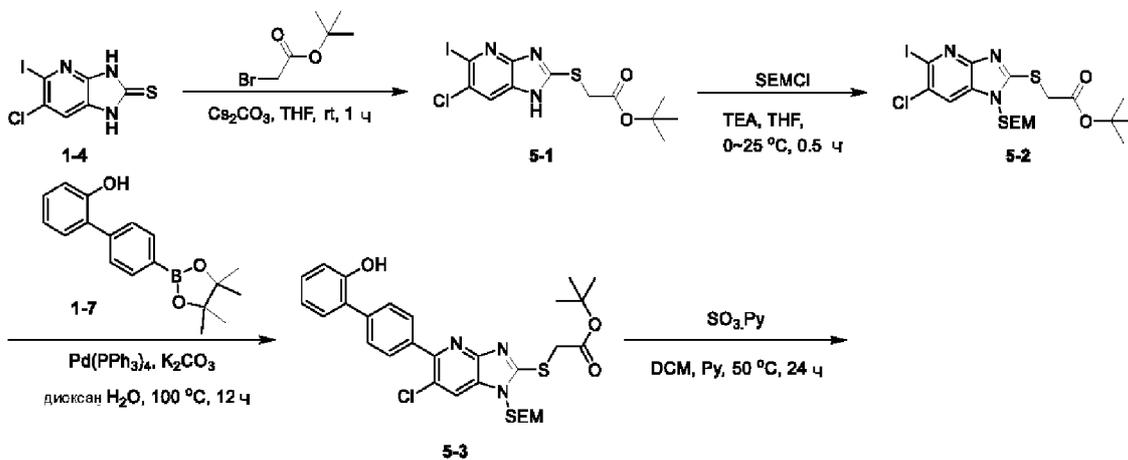
концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: UniSil 3-100 C18 Ultra (150×25 мм×3 мкм); подвижная фаза: [A: 0,225% FA в воде; B: ACN]; B%: 45%-75% в градиентном режиме за 10 мин) и получали соединение 3 соль с FA (15 мг, 28 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=476,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,76~7,61 (m, 4H), 7,38~7,31 (m, 1H), 7,24~7,15 (m, 1H), 7,00~6,90 (m, 2H), 4,15~4,01 (m, 2H), 3,54 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,28 (t, J=6,8 Hz, 3H).

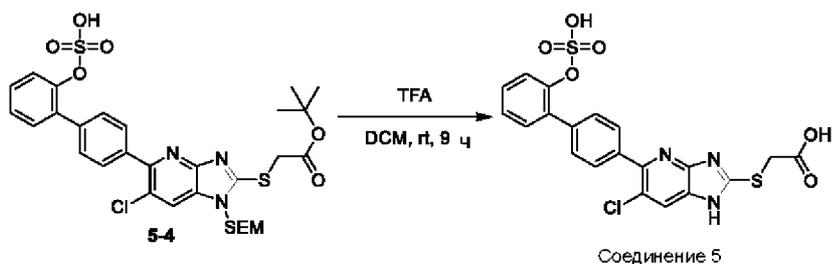
Пример 4: Получение (((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)метил)фосфоновой кислоты (соединение 4)



[00248] К раствору 3-4 (0,45 г, 0,89 ммоль) в CHCl₃ (4,5 мл) добавляли TMSBr (0,41 г, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Значение pH смеси устанавливали равным ~10,2 н. водным раствором NaOH и концентрировали в вакууме. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Значение pH водной фазы устанавливали равным ~5,2 н. водным раствором HCl, экстрагировали этилацетатом (20 мл) и THF (20 мл), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом при 25°C в течение 30 мин и получали соединение 4 (0,43 г, 94% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=448,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (br, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70~7,64 (m, 4H), 7,33 (dd, J₁=7,6 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J₁=8,0 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J=7,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J=13,2 Hz, 2H).

Пример 5: Получение 2-(((6-хлор-5-(2'-(сульфоокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусной кислоты (соединение 5)





[00249] Стадия 1: трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (5-1): К раствору 1-4 (7,0 г, 22 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (2,6 г, 13 ммоль, 0,6 экв.) и Cs₂CO₃ (15 г, 45 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 10:1 до 3:1 в градиентном режиме) и получали 5-1 (3,2 г, 30% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=426,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8,08 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

[00250] Стадия 2: трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (5-2): К раствору 5-1 (3,2 г, 6,8 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли TEA (1,4 г, 14 ммоль, 2 экв.). Затем добавляли SEM-Cl (1,4 г, 8,1 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин., затем смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×2), и объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат; от 100:1 до 20:1 в градиентном режиме) и получали 5-2 (3,0 г, 79% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=556,1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,99-0,88 (m, 2H), -0,03-0,05 (m, 9H).

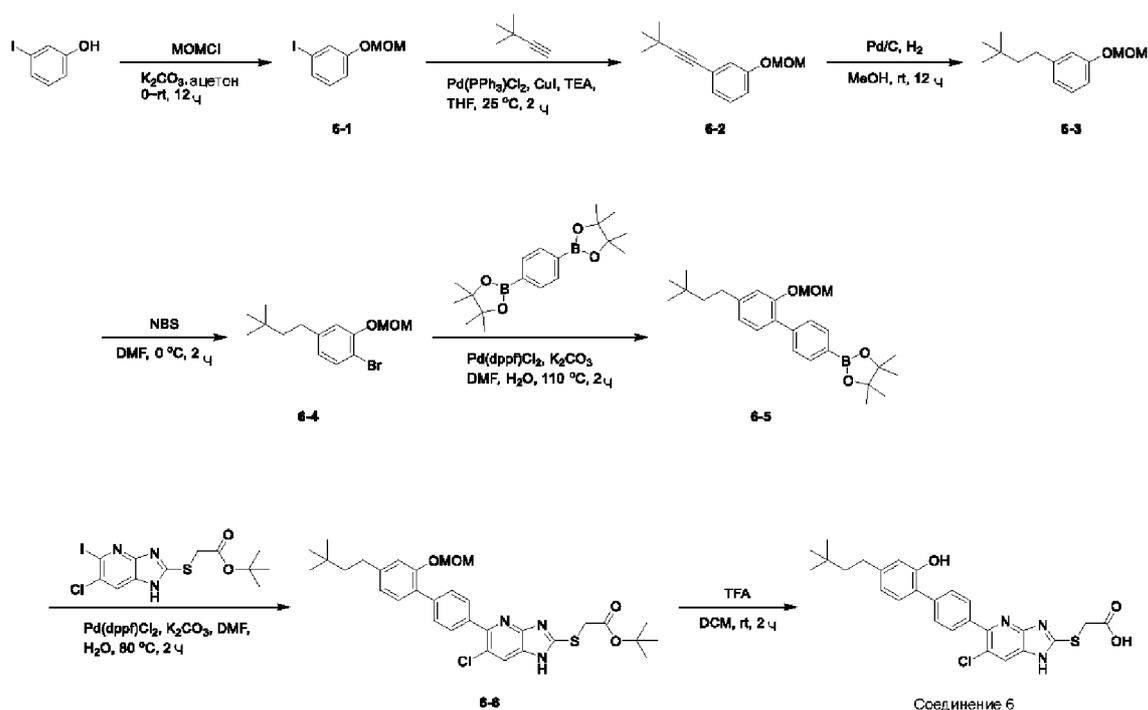
[00251] Стадия 3: трет-бутил-2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (5-3): К раствору 5-2 (0,30 г, 0,53 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-7 (0,16 г, 0,53 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (74 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.). Затем Pd(PPh₃)₄ (62 мг, 53 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Значение pH реакционной смеси устанавливали равным 6~7 в водном растворе HCl, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (40 мл×2), сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат; от 100:1 до 10:1 в градиентном режиме) и получали 5-3 (0,20 г, 41% выход) в виде желтого масла.

[00252] Стадия 4: трет-бутил-2-((6-хлор-5-(2'-(сульфоокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (5-4): К раствору 5-3 (0,3 г, 0,50 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) и пиридин (6 мл) добавляли $\text{SO}_3 \cdot \text{пиридин}$ (0,24 г, 1,5 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (40 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонокка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.); B: ACN]; B%: 35%-65% в градиентном режиме за 11,5 мин) и получали 5-4 (0,14 мг, 0,20 ммоль, 40% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^-) m/z (M-H) $^-$ 676,2.

[00253] Стадия 5: 2-((6-хлор-5-(2'-(сульфоокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b] пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 5): Раствор 5-4 (0,12 г, 0,18 ммоль, 1 экв.) в TFA (0,1 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 9 ч. Значение pH смеси устанавливали равным 6 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и затем концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонокка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (10 mM NH_4HCO_3), B: ACN]; B%: 5%-35% в градиентном режиме за 8 мин) и получали соединение 5 (20 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES^-) m/z (M-H) $^-$ 490,0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ =8,05 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 5H), 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 -7,11 (m, 1H), 3,93 (s, 2H).

Пример 6: 2-((6-хлор-5-(4'-(3,3-диметилбутил)-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 6)



[00254] Стадия 1: 1-йод-3-(метоксиметокси)бензол (6-1): К раствору 3-йодфенола (10 г, 45 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (6,9 г, 50 ммоль, 1,1 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли MOMCl (5,5 г, 68 ммоль, 5,2 мл, 1,5 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 12 ч. Реакцию останавливали водой со льдом (130 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл \times 3). Органические слои промывали рассолом (130 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 120 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~40% этилацетат/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 6-1 (11 г, 92% выход) в виде бесцветного масла. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7,46-7,40 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

[00255] Стадия 2: 1-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-(метоксиметокси)бензол (6-2): К раствору 6-1 (1,0 г, 3,8 ммоль, 1,25 экв.), CuI (58 мг, 0,30 ммоль, 0,1 экв.), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (0,21 г, 0,30 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (0,46 г, 4,6 ммоль, 1,5 экв.) в THF (7 мл) добавляли 3,3-диметилбут-1-ин (0,25 г, 3,0 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~20% этилацетат/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 6-2 (0,65 г, 98% выход) в виде бесцветного масла. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7,18 (t, J =8,0 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

[00256] Стадия 3: 1-(3,3-диметилбутил)-3-(метоксиметокси)бензол (6-3): К раствору 6-2 (0,65 г, 3,0 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью

H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 6-3 (0,66 г) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ=7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,63-2,51 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

[00257] Стадия 4: 1-бром-4-(3,3-диметилбутил)-2-(метоксиметокси)бензол (6-4): К раствору 6-3 (0,66 г, 3,0 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли NBS (0,53 г, 3,0 ммоль, 1 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~20% этилацетат/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 6-4 (0,85 г, 95% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,80, 3,20 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,73-2,58 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

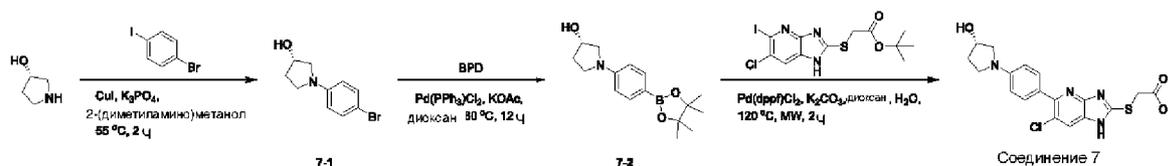
[00258] Стадия 5: 2-(4'-(3,3-диметилбутил)-2'-(метоксиметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6-5): Соединение 6-4 (0,26 г, 0,86 ммоль, 1 экв.), 1,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол (0,31 г, 0,95 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,13 ммоль, 0,15 экв.) и K₂CO₃ (0,36 г, 2,6 ммоль, 3 экв.) в DMF (3 мл) и H₂O (0,3 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 6-5 (0,40 г, неочищенное вещество) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без обработки.

[00259] Стадия 6: трет-бутил-2-((6-хлор-5-(4'-(3,3-диметилбутил)-2'-(метоксиметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (6-6): Соединение 6-5 (0,40 г, 0,94 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (0,40 г, 0,94 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,12 г, 0,14 ммоль, 0,15 экв.) и K₂CO₃ (0,39 мг, 2,8 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) и H₂O (0,5 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~60% этилацетат/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 6-6 (0,12 г, 13% выход, 62% чистота) в виде желтого масла. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺=596,2.

[00260] Стадия 7: 2-((6-хлор-5-(4'-(3,3-диметилбутил)-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 6): Смесь 6-6 (0,16 г, 0,27 ммоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток два раза очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150×25 мм×10 мкм;

подвижная фаза: [A: вода (0,225% FA); B: ACN]; B%: 50%-80%) и получали соединение 6 (12 мг, 8% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺=496,3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,77-6,59 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,61-2,46 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,78 (s, 9H).

Пример 7: (S)-2-((6-хлор-5-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 7)



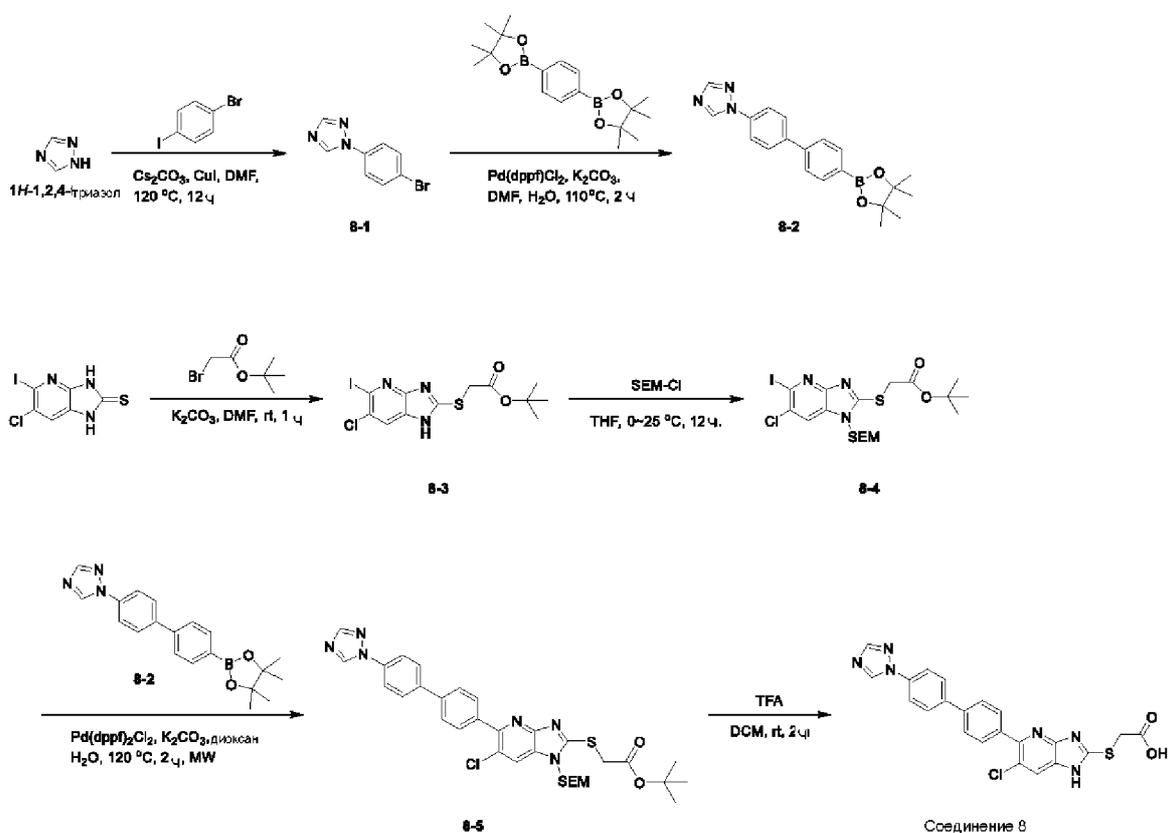
[00261] Стадия 1: (S)-1-(4-бромфенил)пирролидин-3-ол (7-1): Смесь (3S)-пирролидин-3-ол (4,0 г, 46 ммоль, 3,7 мл, 1 экв.), 1-бром-4-йодбензол (6,5 г, 23 ммоль, 0,5 экв.), CuI (0,87 г, 4,6 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (9,8 г, 46 ммоль, 1 экв.) в 2-(диметиламино)этаноле (15 мл) дегазировали и 3 раза продували с помощью N₂. Смесь перемешивали при 55°C в течение 20 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) и получали 7-1 (4,3 г, 39% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺=242,2.

[00262] Стадия 2: (S)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-3-ол (7-2): Смесь 7-1 (3,0 г, 12 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколято)дифторид (3,6 г, 15 ммоль, 1,2 экв.), и KOAc (12 г, 0,12 моля, 10 экв.) в диоксане (45 мл) дегазировали и 3 раза продували с помощью N₂. Затем к смеси добавляли Pd(PPh₃)Cl₂ (0,43 г, 0,62 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×4). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) и получали 7-2 (2,2 г, 62% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺=290,3.

[00263] Стадия 3: (S)-2-((6-хлор-5-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 7): Смесь 7-2 (0,20 г, 0,69 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (0,20 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (57 мг, 69 мкмоль, 0,15 экв.), и K₂CO₃ (0,24 г, 1,7 ммоль, 3,7 экв.) в H₂O (1,3 мл) и диоксане (6,0 мл) дегазировали и 3 раза продували с помощью N₂. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N₂.

при нагревании микроволновым облучением. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×4). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,05% HCl); B: ACN]; B%: 27%-57%) и получали соединение 7 (15 мг, 8% выход) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺=405,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=8,47 (s, 1 H) 7,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 4,60 (dt, J=4,4, 2,0 Hz, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 4,31-4. 26 (m, 1 H) 3,66-3. 55 (m, 2 H) 3,51 (td, J=9,2, 3,2 Hz, 1 H) 3,36 (br d, J=10,8 Hz, 1 H) 2,29-2. 16 (m, 1 H) 2,05-2,15 (m, 1 H).

Пример 8: 2-((5-(4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-хлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 8)



[00264] Стадия 1: 1-(4-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол (8-1): К раствору 1H-1,2,4-триазола (1,0 г, 14 ммоль, 1 экв.) и 1-бром-4-йодбензола (5,1 г, 18 ммоль, 1,25 экв.) в DMF (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (19 г, 58 ммоль, 4 экв.) и CuI (1,1 г, 5,8 ммоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из петролейного эфира (20 мл) при 25 °C и получали 8-1 (1,2 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=9,11 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87-7,64 (m, 4H).

[00265] Стадия 2: 1-(4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-1,2,4-триазол (8-2): К раствору 8-1 (0,50 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) и 1,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензола (0,81 г, 2,4 ммоль, 1,1 экв.) в H₂O (0,5 мл) и DMF (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,24 г, 0,33 ммоль, 0,15 экв.) и K₂CO₃ (0,93 г, 6,7 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 3/1) и получали 8-2 (0,51 г, 65% выход) в виде коричневого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =348,3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=9,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 4H), 7,73-7,65 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 12H).

[00266] Стадия 3: трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (8-3): К раствору 6-хлор-5-йод-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-тиона (2,0 г, 6,4 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-2-бромацетата (1,3 г, 6,4 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,1 г, 7,7 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали 8-3 (2,5 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =426,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=13,42 (br dd, J=11,8, 14,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,39 (s, 12H).

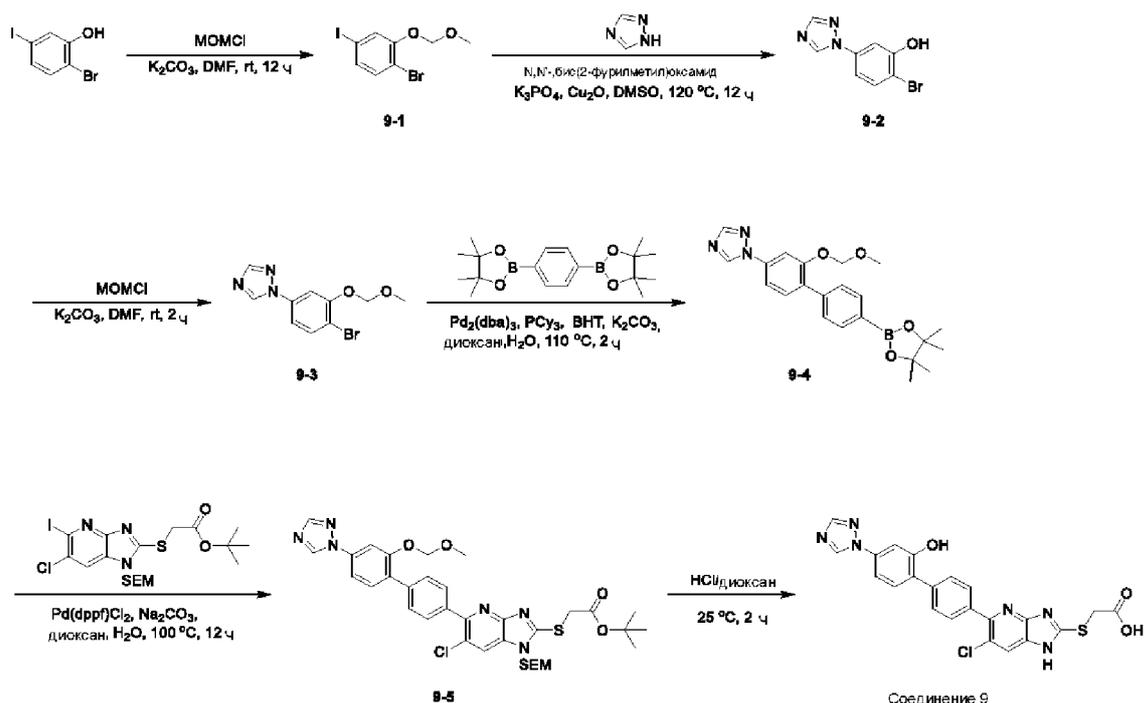
[00267] Стадия 4: трет-бутил-2-((6-хлор-5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (8-4): К раствору 8-3 (2,5 г, 5,8 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли SEM-Cl (1,5 г, 8,8 ммоль, 1,6 мл, 1,5 экв.) и TEA (0,89 г, 8,8 ммоль, 1,2 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 5/1) и получали 8-4 (1,2 г, 37% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =556,0.

[00268] Стадия 5: трет-бутил-2-((5-(4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (8-5): К раствору 8-2 (0,10 г, 0,29 ммоль, 1 экв.) и 8-4 (0,16 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) в H₂O (0,5 мл) и диоксане (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (35 мг, 43 мкмоль, 0,15 экв.) и K₂CO₃ (0,15 г, 1,1 ммоль, 3,7 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч при нагревании микроволновым облучением. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от

100/1 до 10/1) и получали 8-5 (61 мг, 33% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 649,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,39 (s, 1H), 8,27 (d, J=10,8 Hz, 2H), 8,04-7,93 (m, 4H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25 (br d, J=8,6 Hz, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H), -0,10 (s, 8H).

[00269] Стадия 6: 2-((5-(4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-хлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 8): К раствору 8-5 (80 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (0,8 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250×50×10 мкм; подвижная фаза: [A: Гексан, B:EtOH]; B%: 0%-25%) и prep-HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [A: вода (10 mM NH₄HCO₃), B: ACN]; B%: 20%-40%) и получали соединение 8 (30 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 462,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 4H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 4,02 (s, 2H).

Пример 9: 2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 9)



[00270] Стадия 1: 1-бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензол (9-1): К раствору 2-бром-5-йодфенола (2,0 г, 6,7 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли хлор(метокси)метан (1,1 г, 13 ммоль, 1,0 мл, 2 экв.) и K₂CO₃ (1,9 г, 13 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (40 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EA (30 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и получали 9-1 (2 г) в виде желтого масла.

[00271] Стадия 2: 2-бром-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенол (9-2): К раствору 9-1 (0,85 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) и 1H-1,2,4-триазол (0,21 г, 3,0 ммоль, 1,2 экв.) в DMSO (0,85 мл)

добавляли K_3PO_4 (1,1 г, 5,0 ммоль, 2 экв.), N, N'-бис(2-фурилметил)оксамид (12 мг, 50 мкмоль, 0,02 экв.) и Cu_2O (7,1 мг, 50 мкмоль, 0,02 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 1/1) и получали 9-2 (0,4 г, 67% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =240,0.

[00272] Стадия 3: 1-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол (9-3): К раствору 9-2 (0,30 г, 1,3 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли хлор(метокси)метан (0,11 г, 1,4 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (10 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EA (10 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и получали 9-3 (0,30 г) в виде желтого масла. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =284,0.

[00273] Стадия 4: 1-(2-(метоксиметокси)-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-1,2,4-триазол (9-4): К раствору 9-3 (0,25 г, 0,88 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (0,52 г, 1,6 ммоль, 1,8 экв.) в диоксане (4,5 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли PCu_3 (9,9 мг, 35 мкмоль, 0,04 экв.), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (0,19 г, 0,88 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (0,36 г, 2,6 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 , затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (16 мг, 18 мкмоль, 0,02 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 0/1) и получали 9-4 (0,30 г, 71% выход, 85% чистота) в виде желтого масла. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ =408,2.

[00274] Стадия 5: трет-бутил-2-((6-хлор-5-(2'-(метоксиметокси)-4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетат (9-5): К раствору 9-4 (0,15 г, 0,37 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-2-[6-хлор-5-йод-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]сульфанилацетата (0,27 г, 0,48 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (1,2 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,12 г, 1,1 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27 мг, 37 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 , затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 0/1) и получали 9-5 (80 мг, 30% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES+) m/z

$(M+H)^+ = 709,1$.

[00275] Стадия 6: 2-((6-хлор-5-(2'-гидрокси-4'-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)уксусная кислота (соединение 9): Раствор 9-5 (60 мг, 84 мкмоль, 1 экв.) в 4 М HCl/диоксан (0,6 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,225% FA), B: ACN]; B%: 28%-58%) и получали соединение 9 (16 мг, 37% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z $(M+H)^+ = 478,9$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=9,07 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,73 (s, 4H) 7,52 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,35-7,43 (m, 2H) 4,22 (s, 2H).

II. Биологическое исследование

Пример А-1: Исследование In Vitro активации киназы pAMPK1

[00276] Влияние соединения на активацию фермента AMPK определяли без использования клеток с помощью 12-точечной зависимости для концентрации. Систему детектирования ADP-Glo использовали для определения фосфорилирования пептидного субстрата SAMS. Рекombинантный комплекс AMPK α1/β1/γ1 предварительно активировали фосфорилированием с помощью SAMKK2 с последующим инкубированием с соединением в течение 15 мин до реакции фосфорилирования SAMS. Зависимости для активностей и значения EC₅₀ аппроксимировали интерполяцией для калибровочной кривой ATP:ADP в соответствии с указаниями изготовителя ADP-Glo с использованием программного обеспечения Prism. Приведена активность при 10 мкМ относительно стандартного соединения, МК-8722 (Science 2017, 357(6350):507-511).

[00277] Этот анализ подтвердил, что соединения 1 и A1 оба при 10 мкМ обладают активацией, большей, чем проявляющаяся AMP. Однако соединение 1 в >100 раз более активно, чем соединение A1, что приводит к значительно меньшей дозе, необходимой для эффективности in vivo.

[00278] Результаты для типичных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Активность при 10 мкМ (%)
A1	200	48
1	1,4	35
2	0,97	47
3	2,38	49
4	0,55	28
6	1123	18
7	43	42
8	20	39
9	1,1	51

Пример А-2: Фармакокинетические исследования

Пероральная биодоступность

[00279] Фармакокинетику соединений исследовали с помощью мышей C57BL/6. Соединения 2, 4 и А1 вводили IV в дозе 1 мг/кг в виде препарата 0,5 мг/мл в 5% DMSO+30% PEG400+ 65% вода и PO в дозе 30 мг/кг в виде препарата 6 мг/мл в 0,25% MC+5% Tween 80+0,02% SDS. Соединение 1 вводили IV в дозе 1 мг/кг в виде препарата 0,50 мг/мл в 5% DMSO+30% PEG400+65% вода и PO в дозе 30 мг/кг в виде препарата 6 мг/мл в 0,5% MC+0,5% Tween 80.

[00280] Показано, что соединения 1, 2, 4 и А1 обладают пероральной биодоступностью, равной менее 1%.

[00281] После IV введения, соединение 1 обладает значительно уменьшенным объемом распределения (0,7 л/кг), чем соединение А1 (2,4 л/кг), а также меньшим периодом полувыведения (1,9 ч для 1, 4,8 ч для А1). Это показывает, что меньшая часть абсорбированной дозы попадает в ткани и что любая абсорбированная доза выводится быстрее в случае соединения 1, чем в случае соединения А1. Соединение 1 характеризуется значительно уменьшенной опасностью проведения системной активации АМПК, чем соединение А1.

Концентрация в толстой кишке после перорального введения

[00282] Зависимость от времени для воздействия на толстую кишку соединения А1 определяли у мышей после однократного болюсного перорального (PO) введения через желудочный зонд 30 мг/кг соединения А1. Всю толстую кишку от слепой кишки до прямой кишки отбирали через 2, 4, 6 и 8 ч после введения и быстро замораживали. Ткань гомогенизировали и определяли концентрацию А1.

[00283] Как показано в таблице 2, за этот промежуток времени наблюдали профиль воздействия в диапазоне 122-255 мкМ.

Таблица 2.

Время после введения	А1 (PO; доза: 30 мг/кг)
2 ч	254 мкМ
4 ч	122 мкМ
6 ч	128 мкМ
8 ч	205 мкМ

Пример А-3: Исследование субстрата BCRP в монослое клеток Сасо-2

[00284] Клетки Сасо-2, приобретенные у АТСС, высевали на полиэтиленовые (PET) мембраны в 96-луночные ВД вставные планшеты по 1×10^5 клеток/см² и среду заменяли на свежую каждые 4-5 дня до дней от 21 до 28 для образования конфлюэнтного монослоя клеток. Транспортным буфером для исследования являлся HBSS с 10 мМ HEPES при pH $7,40 \pm 0,05$. Соединения исследовали при 2 мкМ в присутствии или при отсутствии 30 мкМ новобицина двунаправленным образом и дважды. E3S исследовали при 5 мкМ в присутствии или при отсутствии 30 мкМ новобицина двунаправленным

образом и дважды, а надолол и метопролол исследовали при 2 мкМ при отсутствии новобиоцина в направлении от А к В и дважды. Конечную концентрацию DMSO устанавливали равной менее 1%. Планшет инкубировали в течение 2 ч в инкубаторе в атмосфере CO₂ при 37±1°C с 5% CO₂ при насыщенной влажности без встряхивания. Все образцы смешивали с ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Затем, 100 мкл надосадочного раствора разбавляли с помощью 100 мкл дистиллированной воды для анализа с помощью LC/MS/MS. Концентрации исследуемых и контрольного соединений в стандартном растворе, донорном растворе и принимающем растворе количественно определяли с помощью LC/MS/MS с использованием отношения площадей пиков анализируемое вещество/внутренний стандарт.

[00285] Результаты для типичных соединений приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Соединение	Ингибитор	Среднее значение P_{app} (10^{-6} см/с)		Коэффициент эффлюкса	Среднее извлечение (%)	
		от А к В	от В к А		от А к В	от В к А
надолол (контроль: низкая проницаемость)	-	0,11	ND	-	99,73	ND
метопролол (контроль: высокая проницаемость)	-	14,72	ND	-	95,40	ND
E3S контрольный субстрат BCRP	-	0,42	15,55	36,79	76,60	98,34
	новобиоцин	1,21	4,16	3,43	77,15	98,52
Соединение A1	-	<0,01	17,08	>2299,14	<65,56	77,39
	новобиоцин	0,16	9,16	55,54	61,16	78,94
Соединение 1	-	<0,05	12,74	>258,28	<68,76	79,53
	новобиоцин	0,16	6,98	44,89	69,40	82,75

ND: данных нет

[00286] Показано, что оба соединения 1 и A1 обладают большим коэффициентом эффлюкса BA/AB (>100) при отсутствии новобиоцина. Коэффициент эффлюкса BA/AB уменьшается в присутствии новобиоцина для 1 и A1. Эти данные показывают, что соединения, вероятно, являются субстратами кишечных эффлюксных переносчиков.

Пример А-4: Исследование *In vitro* проницаемости эпителия MDCK

[00287] Для количественного исследования влияния транспортного субстрата активаторов АМПК на проницаемость эпителия *in vitro* стандартные литературные протоколы добавления кальция адаптированы для использования с выращиванием клеток Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) на вставках Corning Transwell для использования с системой флуоресцеин изотиоцианат-декстран, средняя молекулярная масса 4 кДа (FITC-декстран). FITC-декстран является крупной молекулой метаболически инертного сахара, которая не является легко переносимой через здоровые эпителиальные барьеры *in vitro* или *in vivo*. Это соединение снабжено флуорофорной меткой для легкого отслеживания его перемещения.

[00288] Вкратце, методика заключалась в следующем: клетки MDCK высевали на вставки Transwell и выращивали в соответствии с инструкциями изготовителя до слияния. В день эксперимента исходные системы переносили в стандартные среды для выращивания, в которые добавляли FITC-декстран в верхнюю камеру и измеряли степень проникновения FITC-декстран из верхней в базилатеральную камеру. Затем вставки промывали средой с низким содержанием кальция (LCM), содержащей разбавитель или соединение, для удаления остаточного FITC-декстран и кальция и FITC-декстран повторно добавляли в верхнюю камеру и определяли проникновение в процентах в LCM. Значения определяли путем считывания интенсивности флуоресценции на стандартном считывающем устройстве для планшетов и рассчитывали путем обратной аппроксимации с помощью 12-точечной калибровочной кривой в среде для выращивания или LCM+разбавитель соответственно. Затем рассчитывали кратность индукции проникновения FITC-декстран в базилатеральную камеру, когда каждую лунку переносили из исходной среды для выращивания в LCM.

[00289] Оба соединения 1 и A1 приводили к зависимому от дозы уменьшению количества FITC-декстран, который проникал из верхней камеры в базилатеральную камеру при условиях LCM по сравнению с исходным значением; и демонстрировали уменьшение на 62% и 61% соответственно при 1 мкМ и 48% и 40% соответственно при 0,1 мкМ по сравнению с обработанными разбавителем монослоями эпителиальных клеток. Этот эффект был обратимым, поскольку вызванное соединением уменьшение базилатерального проникновения FITC-декстран прекращалось после вымывания в течение ночи с помощью обычной среды для выращивания.

Пример А-5: Влияние активаторов АМПК на архитектуру плотных контактов (TJ)

[00290] Клетки MDCK выращивали до слияния на вставках Transwell в стандартных средах для выращивания. Затем вставки промывали и инкубировали в среде с низким содержанием кальция (LCM) с разбавителем или соединением (10 мкМ) и

фиксируют параформальдегидом. Фиксированные клетки окрашивали для выявления компонентов белков плотных контактов (TJ) с помощью имеющихся в продаже антител и визуализировали в конфокальном микроскоп (Model DM6, Leica Microsystems). Как показало окрашивание запирающей зоны-1 (ZO-1), слитые монослои эпителиальных клеток в стандартных средах для выращивания обнаруживают хорошо организованные TJ, которые позволяют клеткам образовать плотный контакт с их соседями, причем LCM индуцирует автономную интернализацию белков TJ в цитоплазму и поэтому нарушает барьерную функцию монослоя эпителия. Оба соединения 1 и A1 предупреждают утрату архитектуры TJ в присутствии LCM, о чем свидетельствует окрашивание запирающей зоны-1 (ZO-1).

Пример А-6: Влияние активаторов АМПК на барьерную функцию кишечника в модели на мышцах колита с использованием натриевой соли сульфата декстрана (DSS)

[00291] Разбавитель или дозу соединения A1 или соединения 1 перорально через желудочный зонд один раз в сутки вводили мышам C57Bl/6. Через 3 дня после предварительного введения натриевую соль сульфата декстрана (DSS) одновременно вводили при содержании 2,5-3% в питьевой воде и также использовали соответствующие контроли только с водой.

[00292] Через 6 дней после введения DSS животных, которым давали соединение A1, переводили обратно на стандартный источник воды и в течение 24 ч проводили вымывание DSS и соединения. Животные голодали утром перед введением и им перорально вводили одну болюсную дозу FITC-декстран. Животных умерщвляли пункцией сердца через 4 ч после введения и собирали плазму. Концентрацию FITC-декстран в плазме определяли путем считывания интенсивности флуоресценции на стандартном считывающем устройстве для планшетов и аппроксимировали с помощью калибровочной кривой.

[00293] Через 7 дней после введения DSS животных, которым давали соединение 1, переводили обратно на стандартный источник воды и им перорально вводили одну болюсную дозу FITC-декстран (FD) за 4 ч до вскрытия. Животных умерщвляли пункцией сердца и собирали сыворотку. Концентрацию FITC-декстран в сыворотке определяли путем считывания интенсивности флуоресценции на стандартном считывающем устройстве для планшетов и аппроксимировали с помощью калибровочной кривой.

[00294] Как показано в таблице 4, введение соединения A1 и соединения 1 приводило к снижению интенсивности флуоресценции плазмы или сыворотки по сравнению с животными, получавшими DSS, которых лечили разбавителем; однако соединение 1 в дозе 10 мг/кг обладало превосходной эффективностью по сравнению с соединением A1 при большей дозе. Это свидетельствует об улучшенной функции кишечного барьера у животных, которых лечили соединением 1 по сравнению с животными, которых лечили соединением A1, и контрольными, получавшими разбавитель.

Таблица 4.

Соединение (доза)	Изменение интенсивности флуоресценции по сравнению с разбавителем
A1 (30 мг/кг)	-60%
1 (3 мг/кг)	-35%
1 (10 мг/кг)	-69%
1 (30 мг/кг)	-80%
1 (100 мг/кг)	-96%

Пример А-7: Влияние активаторов АМПК на диарею в модели на мышах *in vivo* вызванного химиотерапией поражения кишечника

[00295] Соединения готовили в разбавителе (0,25% метилцеллюлозы, 5% Tween 80, 0,02% додецилсульфата натрия (SDS) в забуференном физиологическом растворе Хэнка с Ca²⁺ и Mg²⁺). В день 1 мышам BALB/c с помощью внутрибрюшинной инъекции вводили физиологический раствор или дозу в 400 мг/кг 5-фторурацила (5FU) физиологическом растворе. Начиная с дня 2 разбавитель или соединение вводили один (QD) или два раза в сутки перорально через желудочный зонд. В некоторых случаях соединение также вводили один или два раза в сутки перорально через желудочный зонд от дня -3 до дня -1 (pre-5FU). От дней 5-6 после 5FU у животных один раз в сутки оценивали показатель тяжести диареи. Диарею оценивали показателями 0-3 фекалий следующим образом: 0 - нормальная консистенция (черные и твердые), 1 - вязкие (черные и немного более светлые/желтые), 2 - мягкие фекалии (желтоватые и немного водянистые), 3 - сильная диарея (очень водянистые). В день 5 и день 6 показатели диареи после введения некоторых соединений были меньше, чем у контрольных мышей, которым давали разбавитель. Соединение А1 в дозе 30 мг/кг ежедневно приводило лишь к небольшому улучшению показателя диареи в день 6 и ухудшенному показателю диареи в день 5, а соединение 1 в такой же дозе приводило к значительному улучшению показателя диареи в день 5 и день 6. Кроме того, соединение 1 было эффективно в дозах, равных лишь 3 мг/кг два раза в сутки (BID) (полная суточная доза 6 мг/кг). Это показывает, что соединение 1 обладает большей эффективностью, чем соединение А1 при намного меньшей дозе, что указывает на значительно меньшие дозы для обеспечения эффективности в клинике.

[00296] Результаты для типичных соединений приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Соединение (доза)	Показатель диареи (изменение в % по сравнению с разбавителем)	
	День 5	День 6
A1 (30 мг/кг QD)	1,38 (+38%)	1,25 (-29%)
1 (30 мг/кг QD)	0,63 (-30%)	0,75 (-58%)
1 (3 мг/кг BID)	0,50 (-17%)	0,75 (-56%)

1 (10 мг/кг BID)	0,43 (-28%)	0,50 (-71%)
1 (30 мг/кг BID)	0 (-100%)	0,57 (-66%)
1 (100 мг/кг BID)	0,38 (-63%)	0,38 (-79%)
4 (30 мг/кг BID)	0,37 (-58%)	0,63 (-65%)

Пример А-8: Влияние активаторов АМРК на степень фосфорилирования ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС) в мышцах мышей

[00297] Системное взаимодействие мишени АМРК *in vivo* можно оценить путем измерения сайт-специфического фосфорилирования прямого субстрата АМРК, ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС) в хорошо заполненной ткани, такой как мышца.

[00298] Соединения готовили в разбавителе (0,25% метилцеллюлозы, 5% Tween 80, 0,02% додецилсульфата натрия (SDS) в забуференном физиологическом растворе Хэнка с Ca^{2+} и Mg^{2+}). Самцам мышей C57BL/6J вводили разбавитель или соединение один раз в сутки в течение 5 дней. В последний день введения (день 1 для оценки острого воздействия, день 5 для оценки подострого воздействия), мышей умерщвляли путем вывиха шейного отдела позвоночника через 5 ч после введения и отбирали образцы скелетной мышцы (икроножной) и быстро замораживали в жидком азоте.

[00299] Замороженные мышечные ткани гомогенизировали. В гомогенизатах определяли концентрацию белка и в одинаковых количествах белка определяли содержание общего и фосфорилированного АСС (p-АСС) с использованием набора для анализа Meso Scale Discovery's Multi-array. Для каждого образца определяли отношение p-АСС/общий АСС.

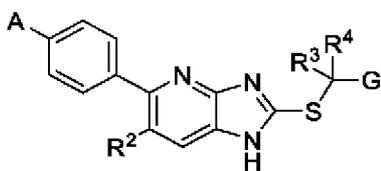
[00300] Результаты для типичных соединений приведены в таблице 5. Для системно активного соединения (например, МК-8722) отношение pАСС/общий АСС после введения 30 мг/кг было намного больше, чем для контрольных мышей, получавших разбавитель. Отношение pАСС/общий АСС после введения 30 мг/кг соединения 1 изменилось незначительно по сравнению со значением для контрольных мышей, получавших разбавитель. Это показывает, что, в отличие от МК-8722, соединение 1 направлено на кишечник и не взаимодействует с АМРК на периферии в дозах, превышающих необходимые для эффективности. Статистический анализ проводили с помощью одностороннего ANOVA по сравнению с группой животных, получавших разбавитель. (апостериорный тест Даннетта). ns=незначимо; **** $p < 0,0001$.

Таблица 6.

Соединение (доза)	Изменение в % отношения p-АСС/АСС по сравнению с разбавителем			
	Острое воздействие (5 ч)		Подострое воздействие (5 дней)	
МК-8722 (30 мг/кг)	275,7	****	259,0	****
Соединение 1 (30 мг/кг)	6,6	ns	29,6	ns

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III):



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 независимо означает галоген, $-CN$, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил;

G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

каждый R^7 независимо означает водород или C_1-C_4 алкил;

R^8 означает C_1-C_4 алкил;

A означает C_3-C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^2 независимо означает $-F$, $-Cl$, $-CN$, метил, этил, изопропил или $-CF_3$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$;

каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и

R^8 означает метил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 означает $-F$, $-Cl$ или $-CN$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и

G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и

G означает $-C(O)OH$.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает C_6-C_{10} арил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает фенил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

7. Соединение по п. 5 или п. 6, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или моноциклический гетероарил.

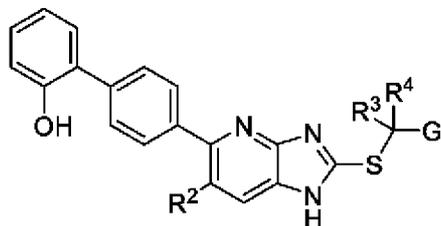
8. Соединение по любому из п.п. 5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил или тетразолил.

9. Соединение по любому из п.п. 5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает фенил, который замещен группой $-OH$ и необязательно замещен одной другой группой, выбранной из числа групп $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ и триазолил.

10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, обладающее структурой формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^2 независимо означает $-F$, $-Cl$, $-CN$, метил, этил, изопропил или $-CF_3$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$;
каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и
 R^8 означает метил.

12. Соединение по п. 10 или п. 11, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 означает $-F$, $-Cl$ или $-CN$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и

G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$.

13. Соединение по любому из п.п. 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и

G означает $-C(O)OH$.

14. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

16. Соединение по п. 14 или п. 15, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп $-OH$ и $-C(=O)OH$.

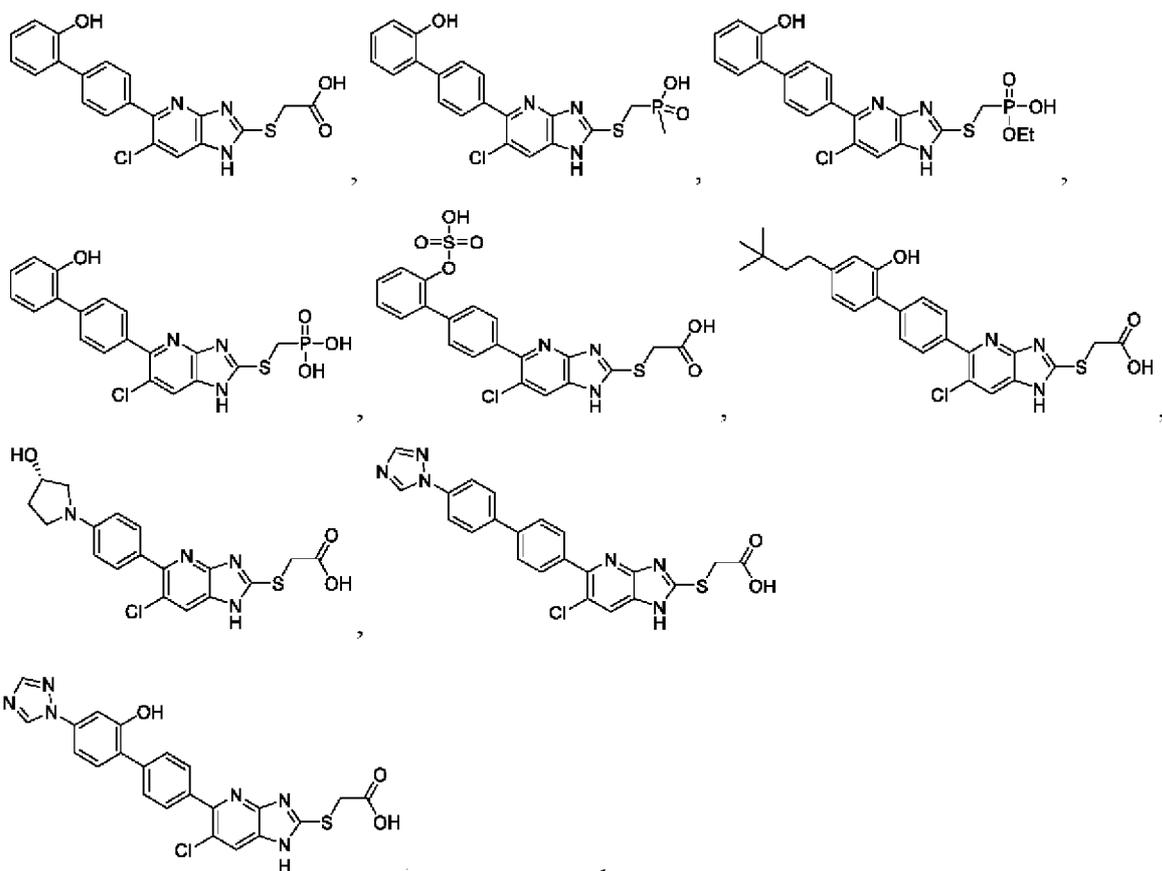
17. Соединение по любому из п.п. 14-16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^2 означает $-F$, $-Cl$ или $-CN$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил; и

G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$.

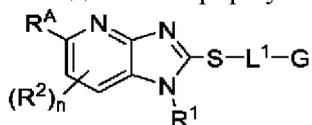
18. Соединение по п. 1, выбранное из числа следующих:



И

; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

19. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^2 независимо означает галоген, $-CN$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

n равно 0-2;

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$, C_3 - C_6 циклоалкилен, 3- - 6-членный гетероциклоалкилен, фенилен или моноциклический гетероарил;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

m равно 0-2;

G означает $-C(O)OR^7$, $-P(O)(R^8)OR^7$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-S(O)_2OR^7$;

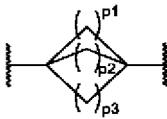
каждый R^7 независимо означает водород или C_1 - C_4 алкил;

R^8 означает C_1 - C_4 алкил;

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 6,6-

конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ;

или R^A означает $-L^A-A$;



L^A означает $-C\equiv C-$ или , где каждое p_1 , p_2 и p_3 независимо равно 1 или 2;

или L^A означает фенилен или моноциклический гетероарилен, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ;

A означает C_3-C_8 циклоалкил, 3- - 8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ;

каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; и

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил;

где R^A не означает 4-морфолинилфенил.

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород или метил; и

каждый R^2 независимо означает $-F$, $-Cl$, $-CN$, метил, этил, изопропил или $-CF_3$.

21. Соединение по п. 19 или п. 20, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 означает водород;

R^2 означает $-F$, $-Cl$ или $-CN$; и

n равно 1.

22. Соединение по любому из п.п. 19-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород, метил или $-CF_3$;

каждый R^5 и R^6 независимо означает водород, -F, -CN, метил или $-CF_3$;

каждый R^7 независимо означает водород, метил или этил; и

R^8 означает метил.

23. Соединение по любому из п.п. 19-22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$;

R^3 и R^4 все независимо означают водород или метил;

m равно 0; и

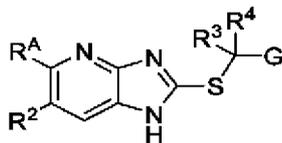
G означает $-C(O)OH$, $-P(O)(Me)OH$, $-P(O)(OEt)(OH)$, $-P(O)(OH)_2$ или $-S(O)_2OH$.

24. Соединение по любому из п.п. 19-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает $-CH_2-$, $-CHMe-$ или $-CMe_2-$; и

G означает $-C(O)OH$.

25. Соединение по любому из п.п. 19-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, обладающее структурой формулы (II):



Формула (II)

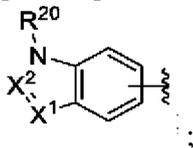
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

26. Соединение по любому из п.п. 19-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^A означает 6,5-конденсированный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{10} ; и

каждый R^{10} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:



R^A означает

X^1 и X^2 все независимо означают CH , $C-R^{10}$ или N ; и

R^{20} означает водород или C_1-C_6 алкил.

28. Соединение по любому из п.п. 19-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^A означает $-L^A-A$.

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

стереоизомер или пролекарство, где:

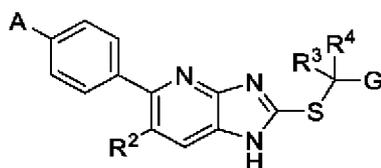
L^A означает фенилен или моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{11} ; и

каждый R^{11} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

30. Соединение по п. 28 или п. 29, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^A означает незамещенный фенилен.

31. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, обладающее структурой формулы (III):



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

32. Соединение по любому из п.п. 28-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает C_3-C_8 циклоалкил или C_6-C_{10} арил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

33. Соединение по любому из п.п. 28-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и

каждый R^{12} независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

34. Соединение по любому из п.п. 28-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

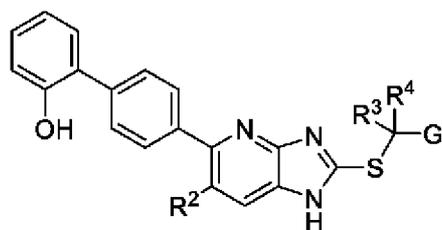
A означает фенил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и

каждый R^{12} независимо означает $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$.

35. Соединение по любому из п.п. 28-34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

A означает фенил, который является незамещенным или замещен группой $-OH$.

36. Соединение по любому из п.п. 28-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, обладающее структурой формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

37. Соединение по любому из п.п. 28-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

А означает 3- - 8-членный гетероциклоалкил или 5- - 10-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} .

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

А означает моноциклический гетероарил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и

каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-OSO_2OR^{14}$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил.

39. Соединение по п. 37 или п. 38, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

А означает 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; или

А означает 5- - 6-членный гетероциклоалкил, который замещен с помощью 1, 2 или 3 групп R^{12} ; и

каждый R^{12} независимо означает $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-OSO_2OH$, метил или $-CF_3$.

40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

А означает пиридинил, который является незамещенным или замещен группой $-OH$; или

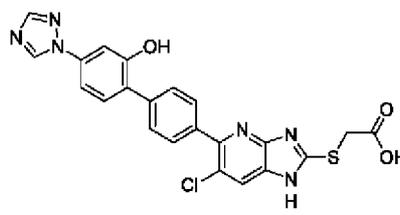
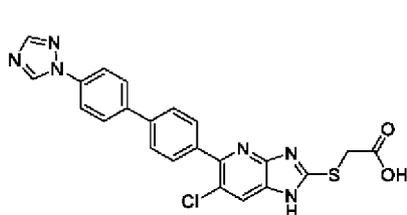
А означает пирролидинил или пиперидинил, который замещен с помощью 1 или 2 групп, выбранных их числа групп $-OH$ и $-C(=O)OH$.

41. Соединение по любому из п.п. 19-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

каждый R^{13} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; и

каждый R^{14} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

или два R^{14} у одного атома азота вместе с атомом азота, к которому они



, и или его

фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

44. Способ лечения связанного с аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК) патологического состояния или нарушения у нуждающегося в нем субъекта, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства.

45. Способ по п. 44, где патологическое состояние или нарушение включает ось кишечник-мозг.

46. Способ по п. 44 или п. 45, где патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания.

47. Способ по п. 46, где патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность.

48. Способ по п. 44 или п. 45, где патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера.

49. Способ по п. 44 или п. 45, где патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит и вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, некротизирующий энтероколит, желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими insultами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией, дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

50. Способ лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим insultом, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества

соединения по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства.

51. Способ по п. 50, где токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией.

52. Способ по п. 50 или п. 51, где токсический инсульт вызван облучением.

53. Способ по п. 50 или п. 51, где токсический инсульт вызван химиотерапией.

54. Применение соединения по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства в качестве лекарственного средства.

55. Применение соединения по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства для лечения связанного с аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК) патологического состояния или нарушения у нуждающегося в нем субъекта.

56. Применение по п. 55, где патологическое состояние или нарушение включает ось кишечник-мозг.

57. Применение по п. 55 или п. 56, где патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания.

58. Применение по п. 57, где патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальную недостаточность.

59. Применение по п. 55 или п. 56, где патологическое состояние или нарушение связано с системной инфекцией и воспалением вследствие низкого кишечного барьера.

60. Применение по п. 55 или п. 56, где патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболический синдром, ожирение, диабет типа 2, заболевание коронарной артерии, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, печеночная энцефалопатия, фиброзные нарушения, в том числе склеродермия, воспалительная болезнь кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит и вызванный ингибитором контрольных точек колит, псориаз, целиакия, некротизирующий энтероколит, желудочно-кишечное поражение, вызванное токсическими инсультами, такими как обусловленные облучением или химиотерапией, дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, аллергия, в том числе пищевая аллергия, брюшной спру и детская аллергия, реакция "трансплантат против хозяина", синдром раздраженной толстой кишки, спонтанный бактериальный перитонит, ишемический колит, склерозирующий холангит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рак, в том числе колоректальный рак, депрессия, аутизм или их комбинацию.

61. Применение соединения по любому из п.п. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения желудочно-кишечного поражения, вызванного токсическим инсультом у нуждающегося в нем субъекта.

62. Применение по п. 61, где токсический инсульт вызван облучением, химиотерапией или их комбинацией.

63. Применение по п. 61 или п. 62, где токсический инсульт вызван облучением.

64. Применение по п. 61 или п. 62, где токсический инсульт вызван химиотерапией.

По доверенности