

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390420** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.23

(22) Дата подачи заявки
2021.08.23

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ SARM1**

(31) 63/069,408; 63/142,398

(32) 2020.08.24; 2021.01.27

(33) US

(86) PCT/US2021/047093

(87) WO 2022/046606 2022.03.03

(71) Заявитель:
ДИСАРМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Босанак Тодд, Брирли Эндрю Саймон,
Деврадж Раджеш, Хьюз Роберт Оуэн,
Джарджес-Пайк Ричард Эндрю,
Пэрротт Шелли Анн (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Джермакян Р.В., Строчкова О.В. (RU)

(57) В данном изобретении предложены соединения и способы, пригодные для ингибирования SARM1 и/или лечения и/или предупреждения аксональной дегенерации.

202390420
A1

202390420

A1

ИНГИБИТОРЫ SARM1

Уровень техники

[0001] Аксональная дегенерация является отличительным признаком некоторых неврологических расстройств, включая периферическую невропатию, травматическое повреждение головного мозга и нейродегенеративные заболевания (см., например, Gerdts et al., SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD(+) destruction. Science 348 2016, с. 453-457, и Krauss et al., (2020) Trends Pharmacol. Sci. 41, 281, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки). Нейродегенеративные заболевания и повреждения являются изнурительными как для пациентов, так и для лиц, осуществляющих уход. В настоящее время только в Соединенных Штатах затраты, связанные с этими заболеваниями, превышают несколько сотен миллиардов долларов в год. Поскольку заболеваемость многими из указанных заболеваний и расстройств увеличивается с возрастом, то по мере изменения демографических показателей их распространенность быстро растет.

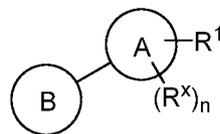
15 Сущность изобретения

[0002] В данном изобретении предложены технологии, пригодные, среди прочего, для лечения и/или предупреждения нейродегенерации (например, для уменьшения аксональной дегенерации). В некоторых вариантах реализации предложенные технологии ингибируют SARM1.

20 [0003] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены некоторые соединения и/или композиции, которые пригодны в медицине и, в частности, для лечения нейродегенерации (например, для уменьшения аксональной дегенерации).

[0004] Все ссылки на формулу I следует также рассматривать как ссылку на формулу II.

25 [0005] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, имеющие структуру, представленную формулой I:



I

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

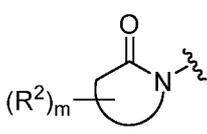
30 кольцо A представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

R¹ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего

1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^x независимо выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

кольцо В представляет собой насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо,

имеющее структуру  и необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; или:

две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $N(R)_2$, OR, C_{1-3} алифатическую группу или $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 ;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного карбоциклического кольца, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо

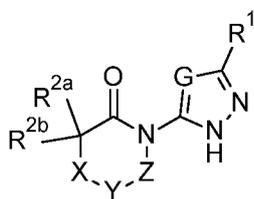
выбранных из кислорода, азота и серы, или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

m равен 0, 1 или 2; и

5 n равен 0, 1 или 2.

[0006] В некоторых вариантах реализации предложенные соединения имеют структуры формул I-a, I-a-i, I-b, I-b-i, I-b-ii, I-c, I-c-i, I-d, I-d-i, I-e, I-e-i, I-f, I-f-i, I-g, I-g-i, I-h, I-h-i, I-i, I-i-i, I-j, I-j-i и I-j-ii, описанных ниже.

10 **[0007]** В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

15 R¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

G представляет собой CH, CR^x или N;

R^x представляет собой C₁-C₃ алкил, галоген или циано;

X представляет собой CH₂, NH, N(C₁-C₃ алкил) или O;

20 Y представляет собой C(R^p)₂ или NH;

Z представляет собой связь, CH₂ или -CH₂CH₂-;

R^{2a} представляет собой -(C₁-C₃ алкил)R³;

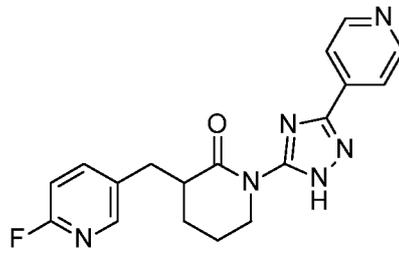
R^{2b} представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил или -(C₁-C₃ алкил)R³;

R^p независимо представляет собой водород, галоген или NH₂;

25 R³ представляет собой фенильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанное арильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1-2 группами R^q;

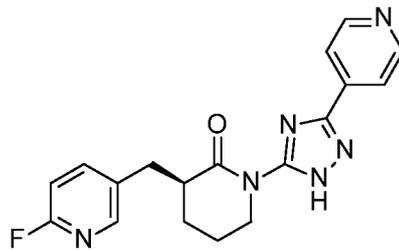
R^q представляет собой галоген, циано или -CF₃.

30 **[0008]** В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

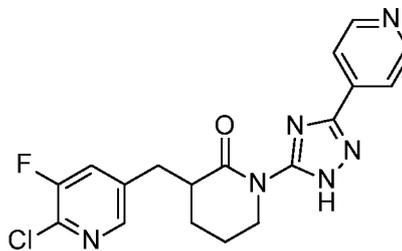
[0009] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой



5

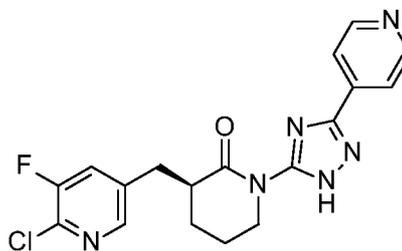
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00010] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой



10 или его фармацевтически приемлемая соль.

[00011] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

15 **[00012]** В некоторых вариантах реализации одно или более соединений формулы I представлены и/или использованы в твердой форме (например, в кристаллической форме или в аморфной форме).

[00013] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены композиции, которые содержат и/или доставляют соединение формулы I (например, в форме, описанной в данном документе), его пролекарство или активный метаболит.

5 **[00014]** В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены композиции, которые содержат и/или доставляют соединение формулы I. В некоторых вариантах реализации такие композиции представляют собой фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

10 **[00015]** В некоторых вариантах реализации предложенные соединения снижают или ингибируют связывание NAD⁺ под действием SARM1. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения связываются с SARM1 в кармане, содержащем один или более каталитических остатков (например, каталитическую расселину SARM1).

15 **[00016]** В некоторых вариантах реализации предложенные соединения и/или композиции ингибируют активность SARM1. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации предложенные соединения облегчают один или более признаков нейродегенерации. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства, связанного с аксональной дегенерацией.

20 **[00017]** В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для практической медицины. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для лечения, предупреждения или облегчения аксональной дегенерации (например, одного или более ее признаков или характеристик). В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для ингибирования аксональной дегенерации, включая аксональную дегенерацию, обусловленную уменьшением или истощением NAD⁺. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для предотвращения дегенерации аксона, удаленного от очага аксонального
30 повреждения.

[00018] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для лечения одного или более нейродегенеративных заболеваний, расстройств или патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из невропатий или аксонопатий. В некоторых вариантах
35 реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном

документе, пригодны, например, для лечения невропатии или аксонопатии, связанной с аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, представляет собой наследственную или врожденную невропатию или аксонопатию. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, обусловлена впервые обнаруженной или соматической мутацией. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, выбрана из списка, представленного в данном документе. В некоторых вариантах реализации невропатия или аксонопатия связана с аксональной дегенерацией, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, синдромы паркинсонизма или паркинсонизм-плюс синдромы, такие как, например, множественная системная атрофия (MSA), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и кортикобазальная дегенерация, болезнь Альцгеймера, инфекцию герпеса, диабет, амиотрофический боковой склероз (ALS), демиелинизирующее заболевание, такое как, например, рассеянный склероз, ишемию или инсульт, химическое повреждение, термическое повреждение и СПИД.

[00019] В некоторых вариантах реализации субъекты, которым вводят соединение или композицию, описанную в данном документе, могут представлять собой или включать субъектов, страдающих или предрасположенных к нейродегенеративному заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание, расстройство или патологическое состояние может представлять собой или включать травматическое нейрональное повреждение. В некоторых вариантах реализации травматическое нейрональное повреждение представляет собой травму от удара тупым предметом, закрытую травму головы, открытую травму головы, воздействие ударной волны и/или взрывной силы, проникающее повреждение в желудочке головного мозга или иннервированную область тела. В некоторых вариантах реализации травматическое нейрональное повреждение представляет собой фактор, который вызывает деформацию, растяжение, разрушение или искривление аксонов.

[00020] В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых таких вариантах реализации пациент подвержен риску развития патологического состояния, характеризующегося аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации пациент имеет патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностировано патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией.

[00021] В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение композиции, описанной в данном документе, группе пациентов, нуждающихся в этом. В некоторых вариантах реализации указанная группа выбрана из индивидуумов, деятельность которых связана с высоким риском травматического нейронального повреждения. В некоторых вариантах реализации указанная группа выбрана из спортсменов, которые занимаются спортом или другой деятельностью с высокой степенью риска.

[00022] В некоторых вариантах реализации пациент подвержен риску развития нейродегенеративного расстройства. В вариантах реализации пациент является пожилым.

В некоторых вариантах реализации у пациента существует известный генетический фактор риска нейродегенерации.

[00023] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве образцов для биологических анализах, или в качестве терапевтических агентов по данному изобретению. Соединения, предложенные в данном изобретении, также пригодны для изучения функции SARM1 в биологических и патологических явлениях, а также для сравнительной оценки новых ингибиторов активности SARM1 *in vitro* или *in vivo*.

[00024] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, в качестве способа ингибирования дегенерации нейронов, полученных от субъекта. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны для ингибирования дегенерации нейрона или его части, выращенной *in vitro*. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны в качестве стабилизирующих агентов для повышения *in vitro* нейронального выживания.

[00025] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ, включающий стадию введения соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого (i) имеется патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией, или (ii) существует риск развития патологического состояния, характеризующегося аксональной дегенерацией.

[00026] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или предотвращения аксональной дегенерации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00027] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ ингибирования SARM1, включающий приведение в контакт биологического образца с соединением, описанным выше, или его фармацевтически приемлемой солью.

5 [00028] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения амиотрофического бокового склероза у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00029] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение пациенту,
10 нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00030] В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения,
15 описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00031] В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение, описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

[00032] В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение, описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения
20 амиотрофического бокового склероза.

[00033] В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение, описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рассеянного склероза.

[00034] В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение,
25 описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения прогрессирующего надъядерного паралича.

Краткое описание графических материалов

[00035] На Фиг. 1 представлена структура белка SARM1.
30

Определения

[00036] *Алифатический*: Термин «алифатический» относится к линейной (т.е. неразветвленной) или разветвленной, замещенной или незамещенной углеводородной цепи, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц
35 ненасыщенности, или к моноциклическому углеводороду или бициклическому

углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также упоминаемому в данном документе как «карбоцикл» или «циклоалифатический»). Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, а в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл») относится к моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или бициклическому C₇-C₁₀ углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваясь ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные, алкиленовые, алкениленовые, алкиниленовые группы и их гибриды.

[00037] *Алкил:* Термин «алкил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к насыщенной, необязательно замещенной неразветвленной или разветвленной цепи или циклической углеводородной группе, содержащей 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода. Термин «циклоалкил» относится к необязательно замещенной насыщенной кольцевой системе, содержащей от около 3 до около 10 кольцевых атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных колец включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

[00038] *Алкилен:* Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. В некоторых вариантах реализации «алкилен» представляет собой двухвалентную неразветвленную или разветвленную алкильную группу. В некоторых вариантах реализации «алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(\text{CH}_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, например, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Необязательно замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода необязательно заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы, и также включают те, которые описаны в контексте данного документа. Следует понимать, что два заместителя алкиленовой группы вместе могут образовывать кольцевую систему. В

некоторых вариантах реализации два заместителя вместе могут образовывать 3-7-членное кольцо. Заместители могут быть у одного и того же или у разных атомов.

[00039] *Алкенил:* Термин «алкенил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной неразветвленной или разветвленной цепи или циклической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и содержащей 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 или 2-3 атома углерода. Термин «циклоалкенил» относится к необязательно замещенной неароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и содержащей от около 3 до около 10 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкенильных колец включают циклопентил, циклогексенил и циклогептенил.

[00040] *Алкинил:* Термин «алкинил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и содержащей 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 или 2-3 атома углерода.

[00041] *Арил:* Термин «арил» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим, в целом, от пяти до четырнадцати кольцевых членов, причем по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от трех до семи кольцевых членов. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации данного изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничиваясь ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут иметь один или более заместителей. Также в объем термина «арил» в данном контексте включены группы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, такие как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил, тетрагидронафтил, имидазолидинил, имидазолидин-2-он и т.п.

[00042] *Связывание:* Следует понимать, что термин «связывание» в данном контексте обычно относится к нековалентному взаимодействию между двумя или более объектами. «Прямое» связывание включает физический контакт между объектами или фрагментами; косвенное связывание включает физическое взаимодействие посредством физического контакта с одним или более промежуточными объектами. Связывание между двумя или более объектами обычно можно оценить в любом из множества контекстов, включая изучение взаимодействующих объектов или фрагментов отдельно или в

контексте более сложных систем (например, при ковалентном или ином взаимодействии с носителем и/или в биологической системе или клетке).

[00043] *Биологический образец:* В данном контексте термин «биологический образец» обычно относится к образцу, полученному или являющемуся производным рассматриваемого биологического источника (например, ткани или организма, или клеточной культуры), как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации рассматриваемый источник включает организм, такой как животное или человек. В некоторых вариантах реализации биологический образец представляет собой или содержит биологическую ткань или жидкость. В некоторых вариантах реализации биологический образец может представлять собой или содержать костный мозг; кровь; кровяные клетки; асцит; образцы ткани или тонкоигольной пункционной биопсии; физиологические жидкости, содержащие клетки; нуклеиновые кислоты гомогенной фазы; мокроту; слюну; мочу; спинномозговую жидкость, перитонеальную жидкость; плевральную жидкость; кал; лимфу; гинекологические жидкости; мазки с кожи; мазки из влагалища; мазки из полости рта; мазки из полости носа; смывы или лаважи, такие как протоковые лаважи или бронхоальвеолярные лаважи; аспираты; соскобы; образцы костного мозга; биопсийные образцы ткани; хирургические образцы; кал, другие физиологические жидкости, секреты и/или выделения; и/или клетки, полученные из них, и т.д. В некоторых вариантах реализации биологический образец представляет собой или содержит клетки, полученные от индивидуума. В некоторых вариантах реализации полученные клетки представляют собой или содержат клетки индивидуума, у которого был получен образец. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой «первичный образец», полученный непосредственно из рассматриваемого источника любым соответствующим способом. Например, в некоторых вариантах реализации первичный биологический образец получен способами, выбранными из группы, состоящей из биопсии (например, тонкоигольной аспирации или биопсии ткани), хирургии, сбора физиологической жидкости (например, крови, лимфы, кала и т.д.) и т.д. В некоторых вариантах реализации, как понятно из контекста, термин «образец» относится к препарату, который получен переработкой (например, удалением одного или более компонентов и/или добавлением одного или более агентов) первичного образца. Например, фильтрованием с использованием полупроницаемой мембраны. Такой «переработанный образец» может содержать, например, нуклеиновые кислоты или белки, выделенные из образца или полученные посредством обработки первичного образца такими технологиями как амплификация или обратная транскрипция мРНК, выделение и/или очистка некоторых компонентов и т.д.

[00044] *Биомаркер:* Термин «биомаркер» в данном контексте относится к объекту, событию или характеристике, чье присутствие, содержание, степень, тип и/или форма коррелирует с конкретным рассматриваемым биологическим событием или состоянием, благодаря чему его считают «маркером» данного события или состояния. В качестве лишь некоторых примеров в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер конкретного болезненного состояния или вероятности того, что конкретное заболевание, расстройство или патологическое состояние может развиваться, возникнуть или рецидивировать. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер конкретного заболевания или терапевтического исхода, или его вероятности. Так, в некоторых вариантах реализации биомаркер является предиктивным, в некоторых вариантах реализации биомаркер является прогностическим, в некоторых вариантах реализации биомаркер является диагностическим элементом соответствующего рассматриваемого биологического события или состояния. Биомаркер может представлять собой или содержать объект любого химического класса, и может представлять собой или содержать комбинацию объектов. Например, в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать нуклеиновую кислоту, полипептид, липид, углевод, низкомолекулярное соединение, неорганический агент (например, металл или ион) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации биомаркер представляет собой маркер клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации биомаркер является внутриклеточным. В некоторых вариантах реализации биомаркер обнаруживается вне клеток (например, секретируется или иным образом образуется или присутствует вне клеток, например, в физиологической жидкости, такой как кровь, моча, слезы, слюна, спинномозговая жидкость и т.д.). В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать генетический или эпигенетический «отпечаток». В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать «отпечаток» геной экспрессии.

[00045] В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер нейродегенерации или вероятности того, что нейродегенеративное заболевание, расстройство или патологическое состояние может развиваться, возникнуть или рецидивировать. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер нейродегенерации, терапевтического исхода, или его вероятности. Так, в некоторых вариантах реализации биомаркер является предиктивным, в некоторых вариантах реализации биомаркер является прогностическим, в некоторых вариантах реализации биомаркер является диагностическим элементом

нейродегенеративного заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации изменения уровня биомаркера могут быть обнаружены в спинномозговой жидкости (CSF), плазме и/или сыворотке.

5 **[00046]** В некоторых вариантах реализации нейродегенерация может быть оценена, например, посредством обнаружения увеличения и/или снижения концентрации легкого белка нейрофиламентов (NF-L) и/или тяжелого белка нейрофиламентов (NF-H) (или его фосфорилированной формы (pNF-H)), содержащегося в спинномозговой жидкости (CSF) или в крови/плазме субъекта. В некоторых вариантах реализации заболеваемость и/или прогрессирующее нейродегенерации может быть оценено позитронно-эмиссионной
10 томографией (ПЭТ) с лигандом гликопротеина синаптических везикул 2а (SV2A). В некоторых вариантах реализации обнаруживаемое изменение уровня конститутивного NAD и/или cADPR в нейронах можно использовать для оценки нейродегенерации.

[00047] В некоторых вариантах реализации обнаруживаемое изменение одного или более белков, связанных с нейродегенерацией, у субъекта по сравнению со здоровой
15 референсной группой можно использовать в качестве биомаркера нейродегенерации. Такие белки включают, но не ограничиваясь ими, альбумин, амилоид- β (A β)₃₈, A β ₄₀, A β ₄₂, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), сердечный белок, связывающий жирные кислоты (hFABP), моноцитарный хемотаксический белок (MCP)-1, нейрогранин, нейрон-специфическую енолазу (NSE), растворимый белок-предшественник амилоида
20 (sAPP) α , sAPP β , растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (sTREM) 2, фосфо- τ и/или общий τ (total- τ). В некоторых вариантах реализации в качестве биомаркера нейродегенерации можно использовать увеличение содержания цитокинов и/или хемокинов, включая, но не ограничиваясь ими, Ccl2, Ccl7, Ccl12, Csf1 и/или Иб.

25 **[00048]** *Носитель:* В данном контексте термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или среде, с которыми вводят композицию. В некоторых иллюстративных вариантах реализации носители могут включать стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, включая масла
30 нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В некоторых вариантах реализации носители представляют собой или содержат один или более твердых компонентов.

[00049] *Комбинированная терапия:* В данном контексте термин «комбинированная терапия» относится к таким ситуациям, в которых субъект находится
35 под одновременным воздействием двух или более терапевтических схем (например, двух

или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации две или более схем могут быть введены одновременно; в некоторых вариантах реализации такие схемы могут быть введены последовательно (например, все «дозы» первой схемы введены до введения любых доз второй схемы); в некоторых вариантах реализации такие агенты вводят по перекрывающимся схемам введения доз. В некоторых вариантах реализации «введение» комбинированной терапии может включать введение одного или более агента(ов) или тактики (тактик) лечения субъекту, принимающему другой агент(ы) или тактику(и) лечения в комбинации. Для ясности, комбинированная терапия не требует, чтобы отдельные агенты были введены вместе в составе одной композиции (или даже обязательно в одно и то же время), хотя в некоторых вариантах реализации два или более агентов или их активных фрагментов могут быть введены вместе в составе комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, как часть единого химического комплекса или ковалентного соединения).

[00050] *Композиция:* Специалистам в данной области техники понятно, что термин «композиция» может быть использован для обозначения отдельного физического объекта, который содержит один или более указанных компонентов. В целом, если не указано иное, композиция может быть в любой форме, например, в форме газа, геля, жидкости, твердого вещества и т.д.

[00051] *Домен:* Термин «домен» в данном контексте относится к сегменту или части какого-либо объекта. В некоторых вариантах реализации «домен» ассоциируется с конкретной структурной и/или функциональной особенностью данного объекта, так что при физическом отделении домена от остальной части исходного объекта он по существу или полностью сохраняет конкретную структурную и/или функциональную особенность. Альтернативно или дополнительно, домен может представлять собой или содержать часть объекта, которая при отделении от указанного (исходного) объекта и связывании с другим (принимающим) объектом по существу сохраняет и/или придает принимающему объекту одну или более структурных и/или функциональных особенностей, которыми он характеризуется в исходном объекте. В некоторых вариантах реализации домен представляет собой сегмент или часть молекулы (например, низкомолекулярного соединения, углевода, липида, нуклеиновой кислоты или полипептида). В некоторых вариантах реализации домен представляет собой сегмент полипептида; в некоторых таких вариантах реализации домен характеризуется определенным структурным элементом (например, конкретной аминокислотной последовательностью или мотивом последовательности, характером α -спирали, характером β -слоя, характером суперспирали, характером случайной спирали и т.д.) и/или конкретной функциональной особенностью

(например, связывающей активностью, ферментативной активностью, фолдинговой активностью, сигнальной активностью и т.д.).

[00052] *Лекарственная форма* или *единичная лекарственная форма*:

5 Специалистам в данной области техники понятно, что термин «лекарственная форма» может быть использован для обозначения физически отдельной единицы активного агента (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Обычно каждая такая единица содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах реализации такое количество представляет собой величину единичной дозы (или ее целую часть), подходящую для введения в соответствии со
10 схемой введения доз, для которой была установлена корреляция с требуемым или благоприятным исходом при введении релевантной группе (т.е. с терапевтической схемой введения доз). Специалистам в данной области техники понятно, что общее количество терапевтической композиции или агента, введенное конкретному субъекту, определяет один или более лечащих врачей, и оно может включать введение нескольких
15 лекарственных форм.

[00053] *Схема введения доз или терапевтическая схема*: Специалистам в данной

области техники понятно, что термины «схема введения доз» и «терапевтическая схема» могут быть использованы для обозначения совокупности единичных доз (обычно более одной), которые вводят субъекту по отдельности, обычно с определенными интервалами
20 времени. В некоторых вариантах реализации данный терапевтический агент имеет рекомендованную схему введения, которая может включать одну или более доз. В некоторых вариантах реализации схема введения включает множество доз, каждую из которых вводят с определенным интервалом времени относительно других доз. В некоторых вариантах реализации отдельные дозы отстоят друг от друга на равные
25 промежутки времени; в некоторых вариантах реализации схема введения включает множество доз и по меньшей мере два различных интервала времени, разделяющих отдельные дозы. В некоторых вариантах реализации все дозы в схеме введения имеют одинаковую величину единичной дозы. В некоторых вариантах реализации различные дозы в схеме введения содержат разную величину. В некоторых вариантах реализации
30 схема введения включает первую дозу в первой величине дозы, затем одну или более дополнительных доз во второй величине дозы, отличной от первой величины дозы. В некоторых вариантах реализации схема введения включает первую дозу в первой величине дозы, затем одну или более дополнительных доз во второй величине дозы, которая равна первой величине дозы. В некоторых вариантах реализации схема введения

коррелирует с требуемым или благоприятным исходом при введении соответствующей группе (т.е. представляет собой терапевтическую схему введения).

[00054] *Вспомогательное вещество:* в данном контексте относится к нетерапевтическому агенту, который может быть включен в фармацевтическую композицию, например, для обеспечения или улучшения требуемой консистенции или стабилизирующего эффекта. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают, например, крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п.

[00055] *Гетероарил:* Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкоксо», относятся к группам, содержащим 5-10 кольцевых атомов, предпочтительно, 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим, кроме атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-» в данном контексте также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[00056] *Гетероцикл:* В данном контексте термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» использованы взаимозаменяемо и относятся к стабильному 3-8-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и содержит, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определение которых приведено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный атом азота. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, обеспечивающего образование стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и тиаморфолинил. Гетероциклильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно моно-, би- или трициклической, более предпочтительно моно- или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными. Кроме того, гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными кольцами (например, 2,3-дигидробензофуран, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин и т.д.).

[00057] *Водород:* В данном контексте термин «водород» использован для обозначения всех трех изотопов водорода, а именно протия (¹H), дейтерия (²H) и трития (³H).

[00058] *Ингибирующий агент:* В данном контексте термин «ингибирующий агент» относится к объекту, условию или событию, чье присутствие, уровень или степень коррелирует со сниженным уровнем или активностью мишени. В некоторых вариантах реализации ингибирующий агент может действовать напрямую (в таком случае он оказывает свое действие непосредственно на мишень, например, при связывании с мишенью); в некоторых вариантах реализации ингибирующий агент может действовать косвенно (в таком случае он оказывает свое действие посредством взаимодействия с

регулятором мишени и/или иного изменения регулятора мишени, в результате чего снижается уровень и/или активность мишени). В некоторых вариантах реализации ингибирующий агент представляет собой агент, чье присутствие или уровень коррелирует с уровнем или активностью мишени, которые снижаются относительно конкретного эталонного уровня или активности (например, наблюдаемой в соответствующих эталонных условиях, таких как присутствие известного ингибирующего агента или отсутствие рассматриваемого ингибирующего агента и т.д.).

[00059] *Нейродегенерация:* В данном контексте термин «нейродегенерация» относится к уменьшению одной или более особенностей, структур, функции или характеристик нейрона или нейрональной ткани. В некоторых вариантах реализации нейродегенерацию определяют как патологическое ухудшение в организме. Специалистам в данной области техники понятно, что нейродегенерация связана с некоторыми заболеваниями, расстройствами и патологическими состояниями, включая те, которые поражают людей. В некоторых вариантах реализации нейродегенерация может быть временной (например, возникающей иногда в связи с определенными инфекциями и/или химическими или механическими повреждениями); в некоторых вариантах реализации нейродегенерация может быть хронической и/или прогрессирующей (например, она часто связана с определенными заболеваниями, расстройствами или патологическими состояниями, такими как, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона или болезнь Альцгеймера). В некоторых вариантах реализации нейродегенерацию можно оценить, например, по обнаружению у субъекта увеличения биомаркера, связанного с нейродегенерацией. В некоторых вариантах реализации нейродегенерацию можно оценить, например, по обнаружению у субъекта снижения биомаркера, связанного с нейродегенерацией. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации нейродегенерацию можно оценить по магнитно-резонансной томографии (МРТ), биомаркерам, содержащимся в спинномозговой жидкости (CSF) или в крови/плазме, или по другим биомаркерам, наблюдаемым у пациентов. В некоторых вариантах реализации нейродегенерацию определяют по баллу менее 24 по краткой шкале оценки психического статуса. В некоторых вариантах реализации нейродегенерация относится к потере синапсов. В некоторых вариантах реализации нейродегенерация относится к уменьшению нервной ткани в связи с травматическим повреждением (например, под воздействием внешней силы, нарушающей целостность нервной ткани). В некоторых вариантах реализации нейродегенерация

относится к уменьшению периферической нервной ткани. В некоторых вариантах реализации нейродегенерация относится к уменьшению центральной нервной ткани.

[00060] *Пероральный:* Выражения «пероральное введение» и «введенный перорально» в данном контексте имеют значение, известное в данной области техники, которое относится к введению соединения или композиции через рот.

[00061] *Парентеральный:* Выражения «парентеральное введение» и «введенный парентерально» в данном контексте имеют значение, известное в данной области техники, которое относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

[00062] *Частично ненасыщенный:* В данном контексте термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь между кольцевыми атомами. Термин «частично ненасыщенный» включает кольца, имеющие несколько центров ненасыщенности, но не включает ароматические (например, арильные или гетероарильные) фрагменты, определение которых приведено в данном документе.

[00063] *Пациент:* В данном контексте термин «пациент» относится к любому организму, которому введена или может быть введена предложенная композиция, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целях. Типичные пациенты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы и/или люди). В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации пациент страдает или предрасположен к одному или более расстройствам или патологическим состояниям. В некоторых вариантах реализации пациент демонстрирует один или более симптомов расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностировано одно или более расстройств или патологических состояний. В некоторых вариантах реализации пациент принимает или принимал определенную терапию для диагностики и/или лечения заболевания, расстройства или патологического состояния.

[00064] *Фармацевтическая композиция:* В данном контексте термин «фармацевтическая композиция» относится к активному агенту, составленному в композицию с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых

вариантах реализации активный агент присутствует в единичном размере дозы, соответствующем для введения по терапевтической схеме или по схеме введения доз, которая демонстрирует статистически значимую вероятность достижения заранее определенного терапевтического эффекта при введении релевантной группе. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, выполненные с возможностью: перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, для трансбуккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в форме, например, стерильного раствора или суспензии, или лекарственной формы с устойчивым высвобождением; местного нанесения, например, в форме крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу, в легкие или в полость рта; внутривагинального или внутриректального введения, например, в форме пессария, крема или пены; сублингвального; окулярного; трансдермального; или назального, пульмонального введения, а также на другие слизистые поверхности.

[00065] Фармацевтически приемлемый: В данном контексте выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

[00066] Фармацевтически приемлемый носитель: В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или растворитель, инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или доставке требуемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими компонентами композиции и не должен быть вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк;

вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; pH-буферные растворы; сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах.

[00067] Фармацевтически приемлемая соль: Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном контексте относится к солям таких соединений, которые подходят для применения в фармацевтическом контексте, т.е. соли, которые с медицинской точки зрения, пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, авторами S. M. Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в публикации *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь ими, нетоксичные соли присоединения кислот, которые представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь ими, адипинатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные,

памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, *n*-толуолсульфонатные, ундеcanoатные, валератные соли и т.п. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли включают, если это уместно, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

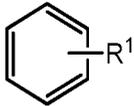
10 **[00068]** *Предотвращать* или *предотвращение*: В данном контексте термины «предупреждать» или «предупреждение», используемые в отношении возникновения заболевания, расстройства и/или патологического состояния, относятся к снижению риска развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния, и/или к отсрочке возникновения одного или более признаков или симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния. Предупреждение можно считать полным, если возникновение заболевания, расстройства или патологического состояния задержано на заранее определенный период времен.

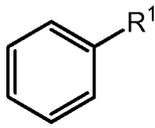
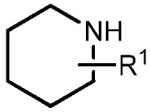
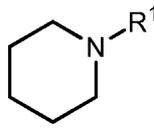
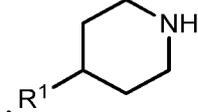
15 **[00069]** *Специфический*: Термин «специфический», используемый в данном контексте в отношении агента, обладающего активностью, понятен специалистам в данной области техники и обозначает, что данный агент распознает потенциальные объекты-мишени или состояния. Например, в некоторых вариантах реализации указано, что агент «специфически» связывается с его мишенью, если он предпочтительно связывается с данной мишенью в присутствии одной или более конкурирующих альтернативных мишеней. Во многих вариантах реализации специфическое взаимодействие зависит от присутствия определенной структурной особенности объекта-мишени (например, эпитопа, щели, связывающего сайта). Следует понимать, что специфичность не обязательно должна быть абсолютной. В некоторых вариантах реализации специфичность может быть оценена по сравнению со специфичностью связывающего агента к одному или более другим потенциальным объектам-мишеням (например, конкурентам). В некоторых вариантах реализации специфичность оценивают по сравнению со специфичностью эталонного специфического связывающего агента. В некоторых вариантах реализации специфичность оценивают по сравнению со специфичностью эталонного неспецифического связывающего агента. В некоторых вариантах реализации указанный агент или объект не связывается обнаруживаемым образом с конкурирующей альтернативной мишенью в условиях связывания с его

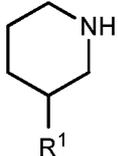
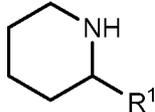
объектом-мишенью. В некоторых вариантах реализации связующий агент связывается со своим объектом-мишенью с более высокой скоростью ассоциации, с меньшей скоростью диссоциации, с повышенной аффинностью, с уменьшенной диссоциацией и/или с повышенной стабильностью по сравнению с конкурирующей альтернативной мишенью(ями).

[00070] *Субъект*: В данном контексте термин «субъект» относится к организму, обычно к млекопитающему (например, к человеку, в некоторых вариантах реализации включая пренатальные формы человека). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от релевантного заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации субъект предрасположен к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. В некоторых вариантах реализации субъект проявляет один или более симптомов или характеристик заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации субъект не проявляет никаких симптомов или характеристик заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации субъектом является кто-либо с одним или более характерными признаками предрасположенности или риска возникновения заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации субъектом является пациент. В некоторых вариантах реализации субъектом является индивидуум, которому поставлен диагноз, и/или который принимает и/или принимал лечение.

[00071] *Замещенный* или *необязательно замещенный*: В данном контексте соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом, термин «замещенный», используемый с предшествующим термином «необязательно» или без него, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента замещены подходящим заместителем. «Замещенный» относится к одному или более атомам водорода, которые явно или неявно

присутствуют в структуре (например,  относится к по меньшей мере

 ; и  относится к по меньшей мере  , 

 или ). Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа

может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию устойчивых или химически возможных соединений. Термин «устойчивый» в данном контексте относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий их получения, обнаружения и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе.

[00072] Подходящие одновалентные заместители у замещаемого атома углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен группой R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен группой R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен группой R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен группой R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо), 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая R° вместе с их промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или

бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено так, как определено ниже.

[00073] Подходящие одновалентные заместители у R° (или кольца, образованного при объединении двух независимых случаев R° с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$ где каждый R^\bullet является незамещенным, или в случае наличия предшествующего термина «галоген» является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 3-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода в R° включают $=O$ и $=S$.

[00074] Пригодные двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие: $=O$ («оксо»), $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена так, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена так, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00075] Подходящие заместители в алифатической группе R^* включают галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае наличия предшествующего термина «галоген» является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00076] Подходящие заместители у замещаемого атома азота «необязательно замещенной» группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена так, как определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая R^\dagger вместе с их промежуточным(и) атомом(ами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00077] Подходящие заместители у алифатической группы R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае наличия предшествующего термина «галоген», является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00078] *Терапевтический агент:* В данном контексте выражение «терапевтический агент», в целом, относится к любому агенту, который вызывает требуемый фармакологический эффект при введении в организм. В некоторых вариантах реализации агент считают терапевтическим агентом, если он демонстрирует статистически значимый эффект в соответствующей популяции. В некоторых вариантах реализации соответствующая популяция может представлять собой группу модельных организмов. В некоторых вариантах реализации соответствующая популяция может быть определена по различным критериям, таким как определенная возрастная группа, пол, генетический фон, уже существующие клинические состояния и т.д. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой вещество, которое может быть использовано для ослабления, улучшения, облегчения, замедления, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации «терапевтический агент» представляет

собой агент, который одобрен или должен быть одобрен государственным органом до поступления в продажу для введения людям. В некоторых вариантах реализации «терапевтический агент» представляет собой агент, для введения которого человеку необходим рецепт врача.

- 5 **[00079]** *Лечение:* В данном контексте термины «лечит», «лечение» или «лечить» относятся к любому способу, используемому для частичного или полного ослабления, улучшения, облегчения, замедления, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Лечение можно
10 осуществлять в отношении субъекта, который не демонстрирует признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации лечение можно осуществлять в отношении субъекта, который демонстрирует лишь ранние признаки заболевания, расстройства и/или патологического состояния, например с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или
15 патологическим состоянием.

Подробное описание некоторых вариантов реализации изобретения

Запрограммированная аксональная дегенерация и SARM1

- [00080]** Аксональная дегенерация является главным патологическим признаком
20 неврологических заболеваний, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, рассеянный склероз, диабетическая периферическая невропатия, периферическая невропатия, вызванная химиотерапией, наследственная невропатия, травматическое повреждение головного мозга и/или глаукома. Поврежденные или нездоровые аксоны выводятся по врожденной программе самоуничтожения, которая
25 отлична от традиционных путей клеточной гибели, таких как апоптоз, известной как Валлерова дегенерация. (Gerdt, J., et al., *Neuron*, 2016, 89, 449-460; Whitmore, A.V. et al., *Cell Death Differ.*, 2003, 10, 260-261). При Валлеровой дегенерации периферический нерв подвергается селективному разрушению сегмента аксона, удаленного от места повреждения, а ближний сегмент аксона и клеточное тело остаются интактными. Такая
30 дегенерация характеризуется, во-первых, истощением никотинамид-мононуклеотид-аденилтрансферазы (NMNAT), с последующей потерей никотинамид-адениндинуклеотида (NAD⁺), потерей аденозинтрифосфата (АТФ), протеолизом нейрофиламента и, наконец, аксональной дегенерацией приблизительно через 8-24 часа после повреждения. (Gerdt, J., et al., *Neuron*, 2016, 89, 449-460).

[00081] NAD⁺ представляет собой убиквитарный метаболит, играющий важнейшую роль в энергетическом метаболизме и клеточной сигнализации (Belenkey et al., *Trends Biochem.*, 2007, 32, 12-19; Chiarugi et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2012, 12, 741-752). Гомеостатическая регуляция уровней NAD⁺ также отвечает за сохранение аксональной стабильности и целостности. Соответственно, те действия, которые повышают аксональную локализацию NMNAT1, обеспечивают аксональную защиту (Babetto et al., *Cell Rep.*, 2010, 3, 1422-1429; Sasaki et al., *J. Neurosci.*, 2009).

[00082] В общегеномном скрининге РНКи в первичных мышечных нейронах идентифицированы белки 1, содержащие стерильный альфа-мотив и мотив TIR (SARM1), в которых нокаут SARM1 приводил к длительной протекции сенсорных нейронов от аксональной дегенерации, вызванной повреждением (Gerdtts et al., *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580). SARM1 принадлежит к семейству цитозольных адаптерных белков, он является уникальным среди его членов, поскольку он является самым эволюционно древним адаптером, парадоксально ингибирующим передачу сигналов TLR, и он был идентифицирован как главный исполнитель пути гибели аксонов, вызванной повреждением (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Osterloh, J.M., et al., *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdtts, J., et al., *J. Neurosci.* 33, 2013, 13569-13580). Активация SARM1 при аксональном повреждении или принудительной димеризации доменов SARM1-TIR ускоряет быстрое и критическое истощение никотинамид-адениндинуклеотид (NAD⁺), которое происходит вскоре после аксональной дегенерации, что подчеркивает центральную роль гомеостаза NAD⁺ для аксональной целостности. (Gerdtts, J., et al., *Science*, 2015, 348, 453-457). SARM1 необходим для указанного истощения NAD⁺, вызванного повреждением, как *in vitro*, так и *in vivo*, и активация SARM1 локально запускает аксональную дегенерацию посредством разрушения NAD⁽⁺⁾ (Gerdtts et al., et al., *Science*, 2015 348, 452-457; Sasaki et al., *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 17228-17238; полное содержание обоих документов включено в данный документ посредством ссылки).

[00083] На основании генетических исследований потери функции ясно, что SARM1 служит центральным исполнителем пути аксональной дегенерации после повреждения. Генетический нокаут SARM1 обеспечивает возможность сохранения аксонов на протяжении 14 или более дней после перерезки нерва (Osterloh, J.M., et al., *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdtts, J., et al. *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580), а также улучшает функциональные исходы у мышей после травматического повреждения головного мозга (Henninger, N. et al., *Brain* 139, 2016, 1094-1105). Помимо роли SARM1 в непосредственном аксональном повреждении, SARM1 также необходим для аксональной

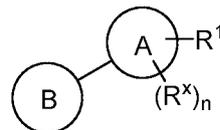
дегенерации, наблюдаемой при периферической невропатии, вызванной химиотерапией. Утрата SARM1 блокирует периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, подавляя аксональную дегенерацию и повышенную чувствительность к боли, которая развивается после химиотерапевтического лечения с применением винкристина (Geisler et al., *Brain*, 2016, 139, 3092-3108).

[00084] SARM1 содержит несколько консервативных мотивов, включая домены SAM, мотивы ARM/HEAT и домен TIR (Фиг. 1), которые опосредуют олигомеризацию и белок-белковые взаимодействия (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Tewari, R., et al., *Trends Cell Biol.*, 2010, 20, 470-481; Qiao, F. & Bowie, J.U., *Sci. STKE* 2005, re7, 2005). Домены TIR обычно встречаются в сигнальных белках, функционирующих в путях врожденного иммунитета, где они служат каркасами для белковых комплексов (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364). Интересно, что димеризация доменов SARM1-TIR является достаточной для инициации аксональной дегенерации и для быстрого запуска деградации NAD⁺, действуя как фермент, расщепляющий NAD⁺ (Milbrandt et al., WO 2018/057989; Gerdts, J., et al., *Science*, 2015, 348, 453-457). Учитывая центральную роль SARM1 в пути аксональной дегенерации и его установленную активность NAD-азы, предприняты попытки идентификации агентов, которые могут регулировать SARM1 и потенциально действуют как пригодные терапевтические агенты, например, для защиты от нейродегенеративных заболеваний, включая периферическую невропатию, травматическое повреждение головного мозга и/или нейродегенеративные заболевания.

[00085] Среди прочего, в данном изобретении предложены некоторые соединения и/или композиции, которые действуют как агенты, ингибирующие SARM1 (например, как агенты, ингибирующие SARM1), а также технологии, связанные с ними.

Соединения

[00086] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I:



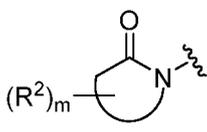
или их фармацевтически приемлемые соли, где:

кольцо А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^x выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

кольцо В представляет собой насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо,

имеющее структуру  и необязательно содержащее одну

дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; или:

две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $N(R)_2$, OR, C_{1-3} алифатическую группу или $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 ;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного

карбоциклического кольца, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из

5

кислорода, азота и серы;

m равен 0, 1 или 2; и

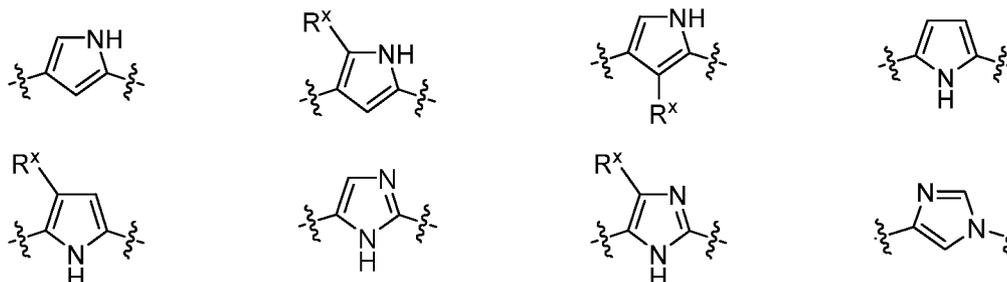
n равен 0, 1 или 2.

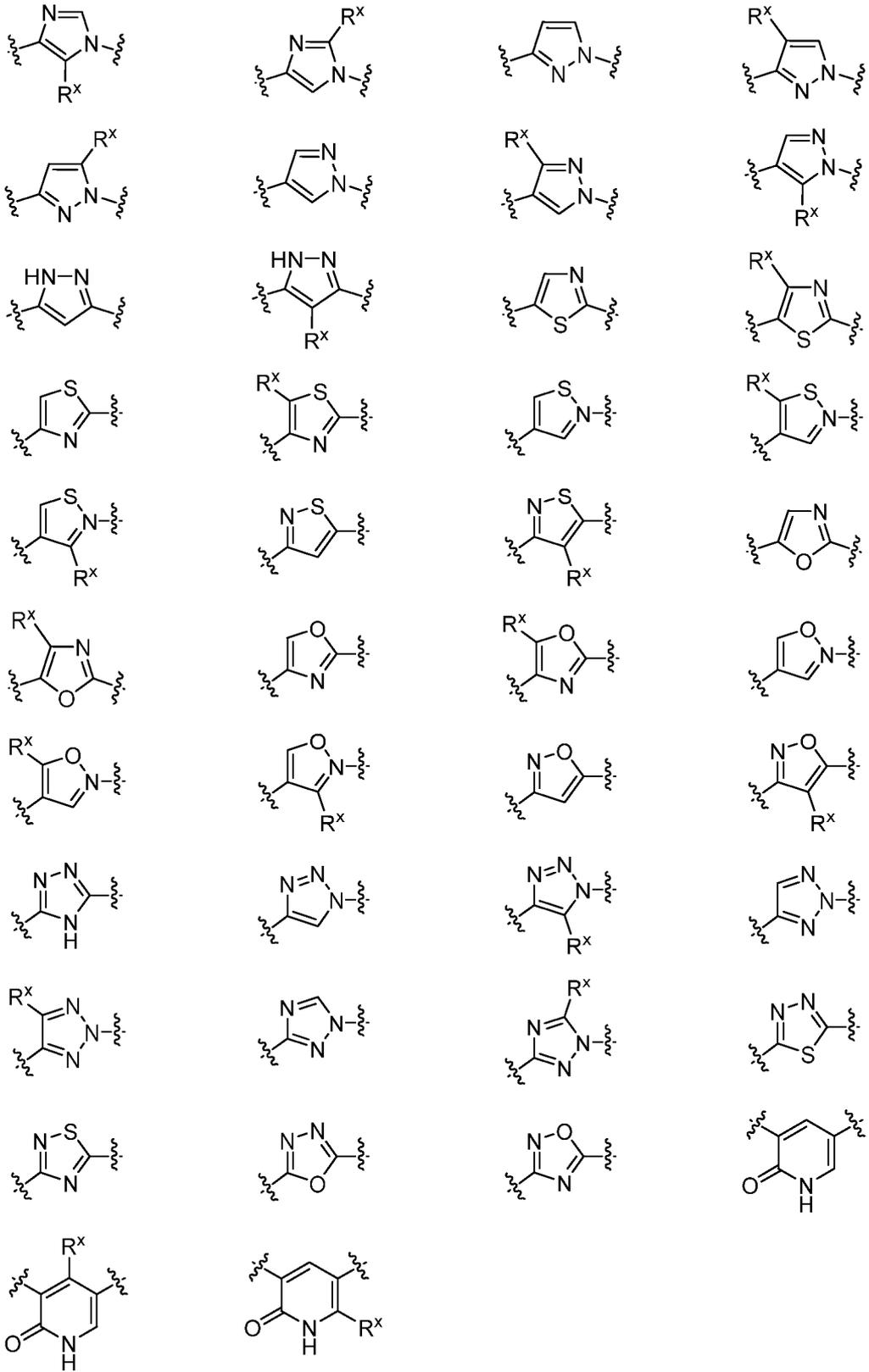
[00087] Как описано, в общих чертах, выше, кольцо А представляет собой 5-
10 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой пирролил, фуранил или тиофенил. В некоторых вариантах реализации кольцо А
15 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой группу, выбранную из пиразолила, имидазолила,
20 изотиазолила и тиазолила.

[00088] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой группу, выбранную из триазолила и тиадиазолила.

25 **[00089]** В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой пиридин-2(1H)-онил.

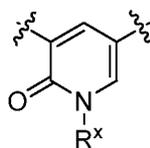
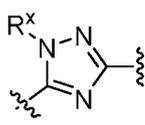
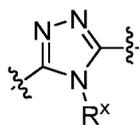
[00090] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из





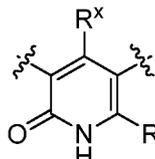
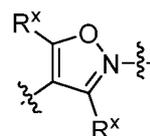
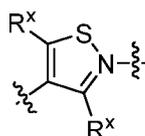
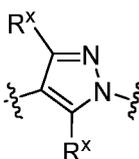
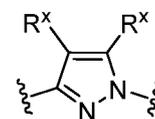
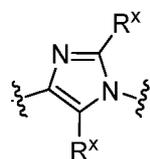
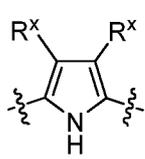
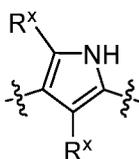
[00091] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из



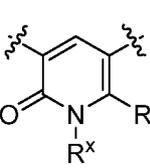
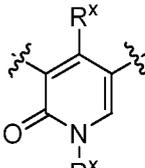
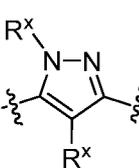
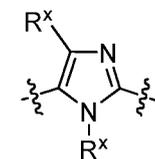
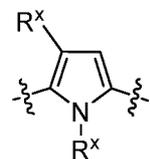
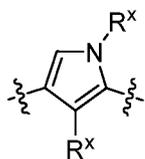
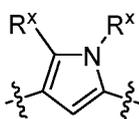


5 где каждый R^x независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00092] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из



[00093] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из

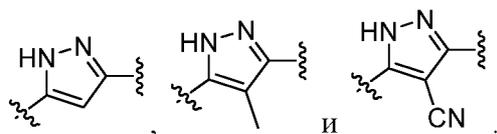
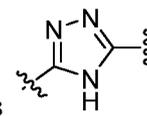


10 где:

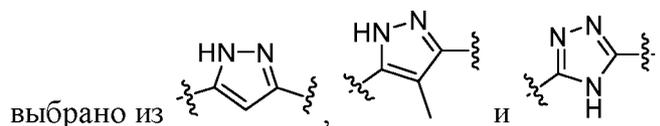
каждый R^x у атома азота независимо выбран из необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; и

каждый R^x у атома углерода независимо выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00094] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из



10 **[00095]** В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации кольцо А



[00096] Как описано, в общих чертах, выше, R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00097] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

20 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

25 **[00098]** В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

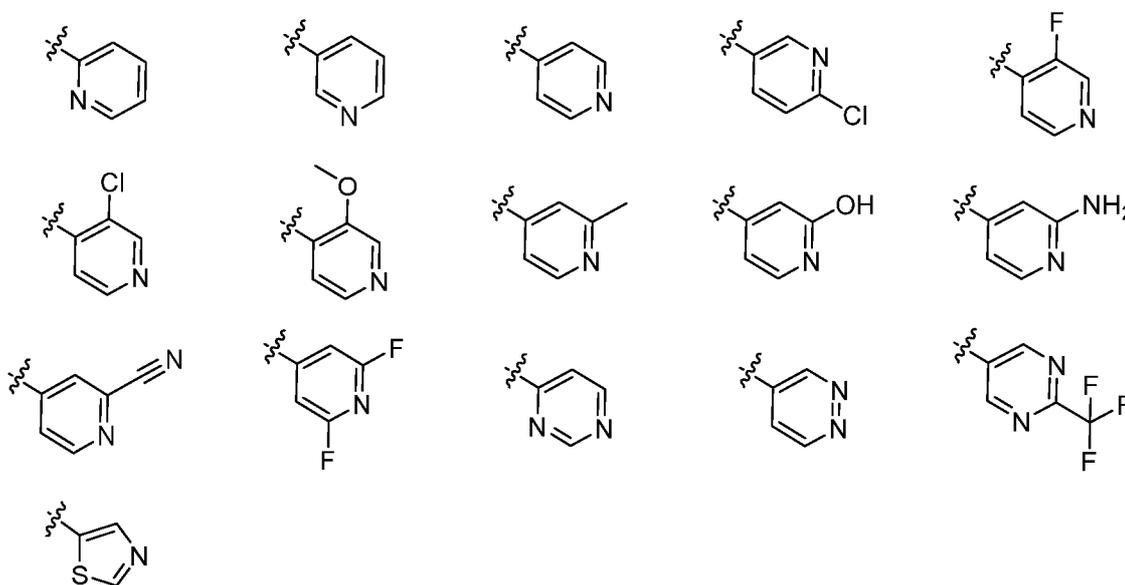
[00099] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^1

30

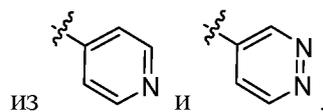
представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолильного, тиазолильного и тиофенильного кольца.

- 5 **[000100]** В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиридинила,
10 пиридинила и пиридазинила.

[000101] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из



[000102] В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации R^1 выбран



- [000103]** Как описано, в общих чертах, выше, каждый R^x независимо выбран из
15 галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из
20 кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах реализации R^x представляет собой хлор или бром.

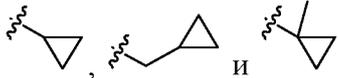
[000104] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой циано.

[000105] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой OR. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой OR, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой OR, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x выбран из OH, OCH₃ и OCH₂CH₃.

[000106] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой SR. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой SR, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой SR, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x выбран из SH, SCH₃ и SCH₂CH₃.

[000107] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой N(R)₂. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой N(R)₂, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой N(R)₂, где R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x выбран из NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂ и N(CH₂CH₃)₂.

[000108] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенную C_{3-4} алифатическую группу. В некоторых

таких вариантах реализации R^x выбран из *трет*-бутила,  и .

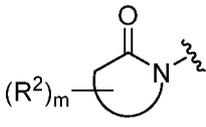
[000109] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, –(CH₂)₀₋₄R^o, –(CH₂)₀₋₄OR^o, –(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂, –(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o и –(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂. В некоторых таких вариантах реализации R^o выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, –CH₂Ph, –O(CH₂)₀₋₁Ph, –CH₂–(5-6-членного гетероарильного кольца), 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или: два независимых случая R^o вместе с их промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

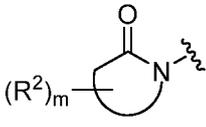
- [000110]** В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$ и $-C(O)NR^\circ_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ и CH_2F .
- [000111]** В некоторых вариантах реализации R^x выбран из $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$ и $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$ и $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.
- [000112]** В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из необязательно замещенного циклопентила или циклогексила.
- [000113]** В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 3-4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из необязательно замещенного пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила.
- [000114]** В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенный фенил.
- [000115]** В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из необязательно замещенного пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила и тиазолила.

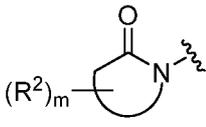
[000116] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота. В некоторых таких вариантах реализации R^x выбран из необязательно замещенного пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиазинила.

[000117] Как описано, в общих чертах, выше, кольцо В представляет собой

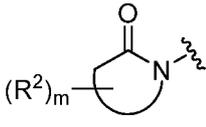
насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой насыщенное 5-7-

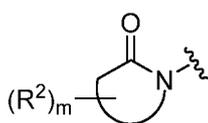
членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру , причем кольцо В дополнительно содержит одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

[000118] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой

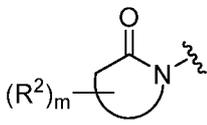
насыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

[000119] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой

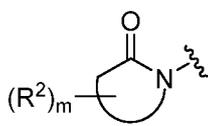
насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой насыщенное 6-

членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру , причем кольцо В дополнительно содержит одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

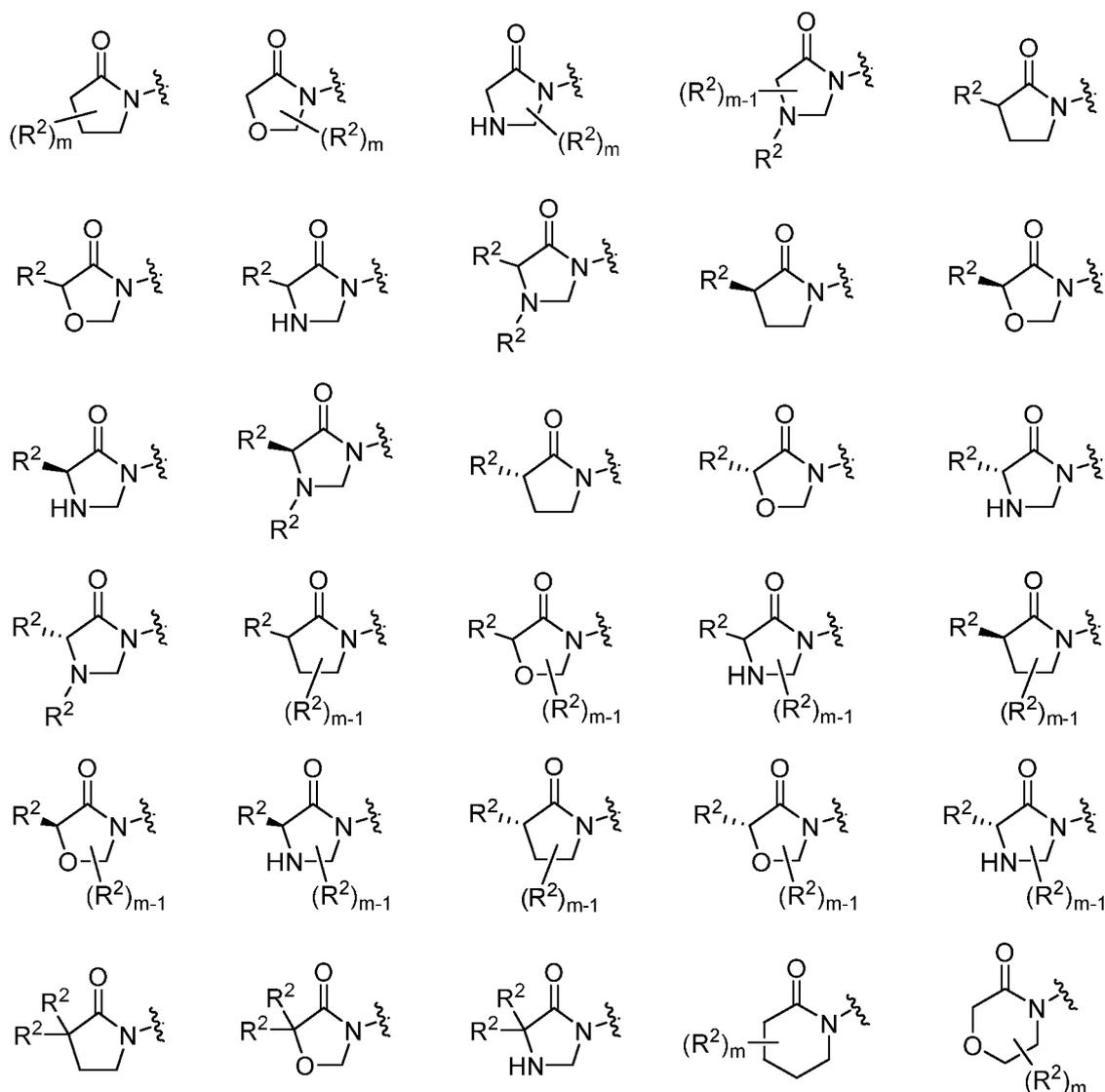
[000120] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой

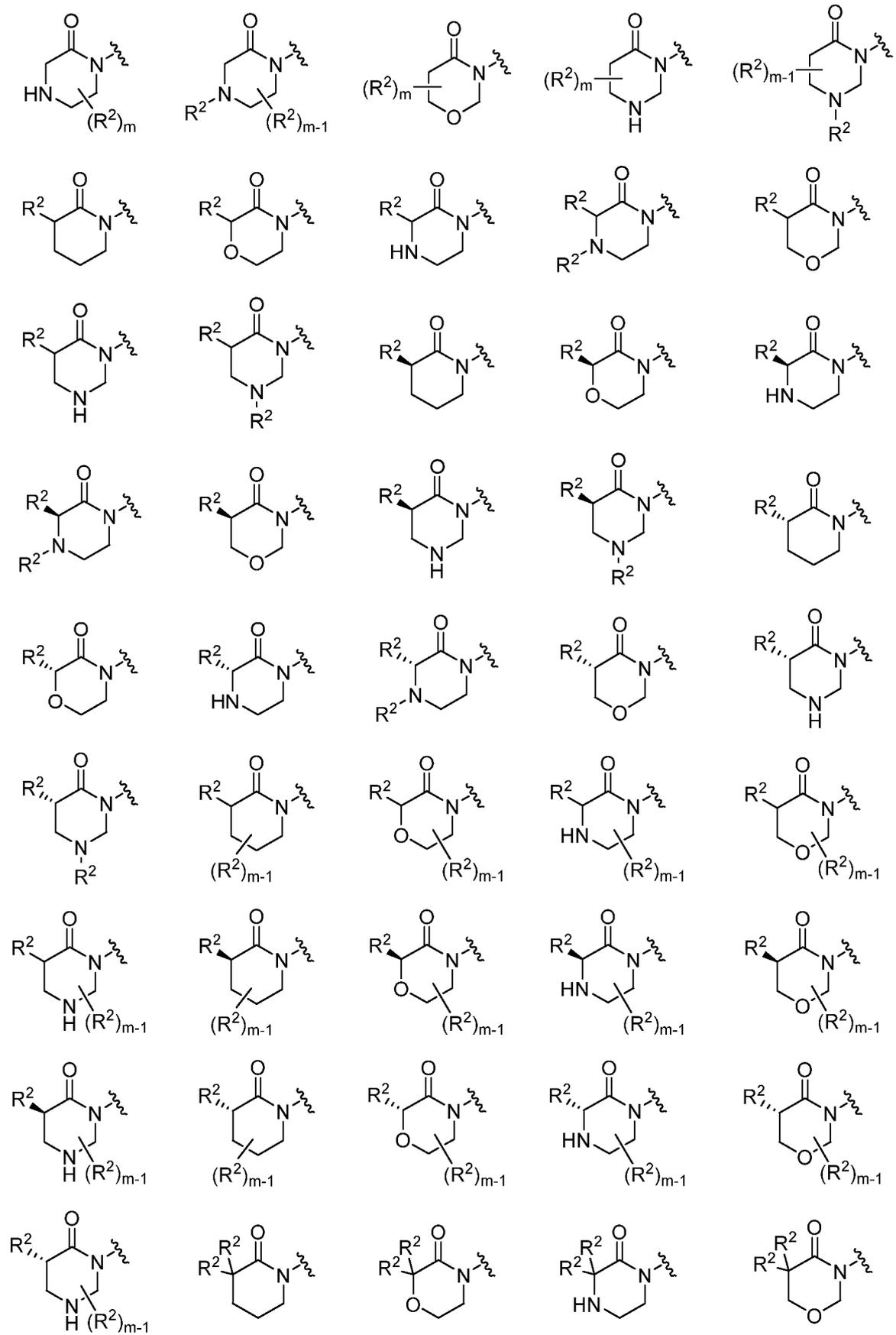
насыщенное 7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и

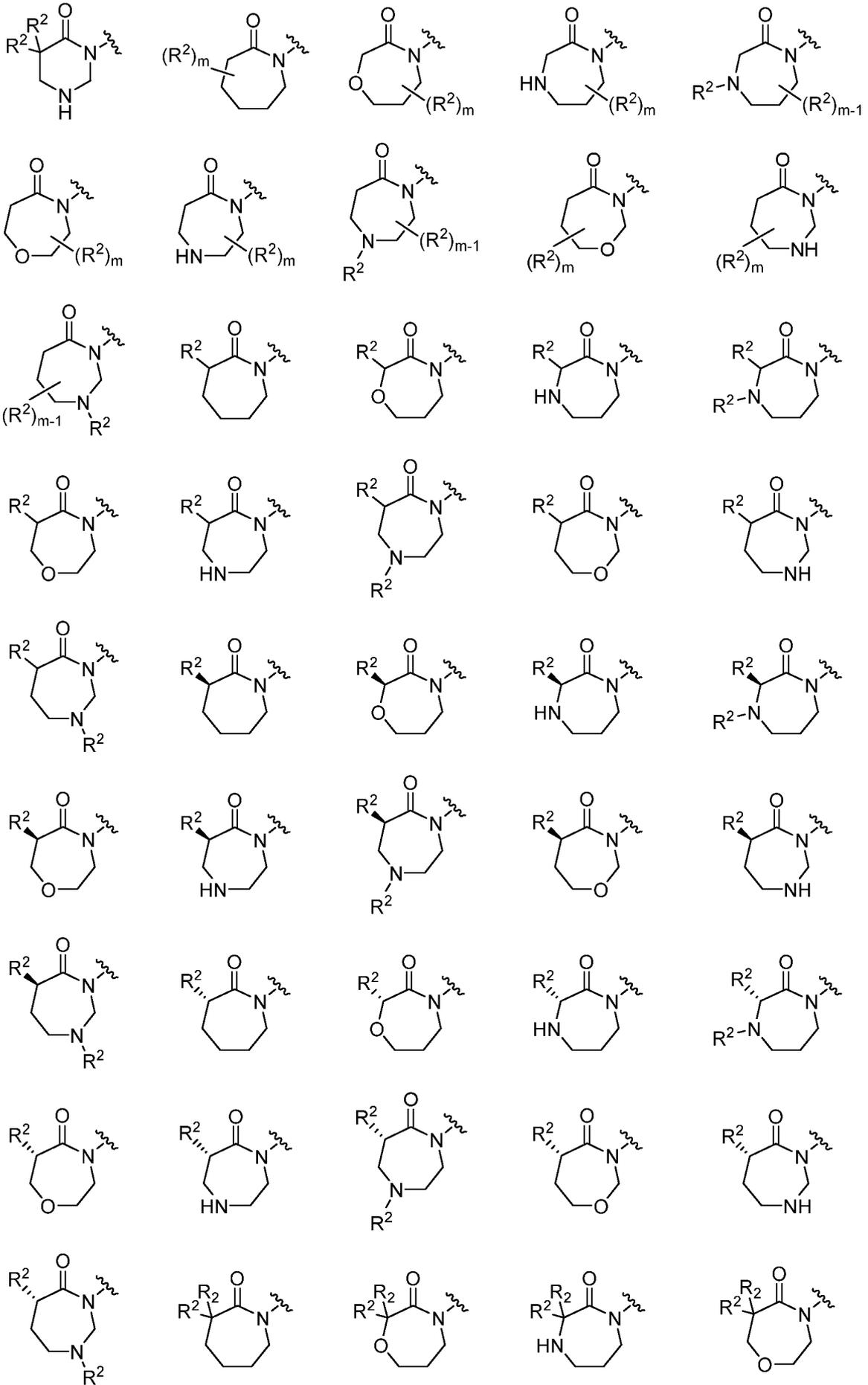
5 необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой насыщенное 7-

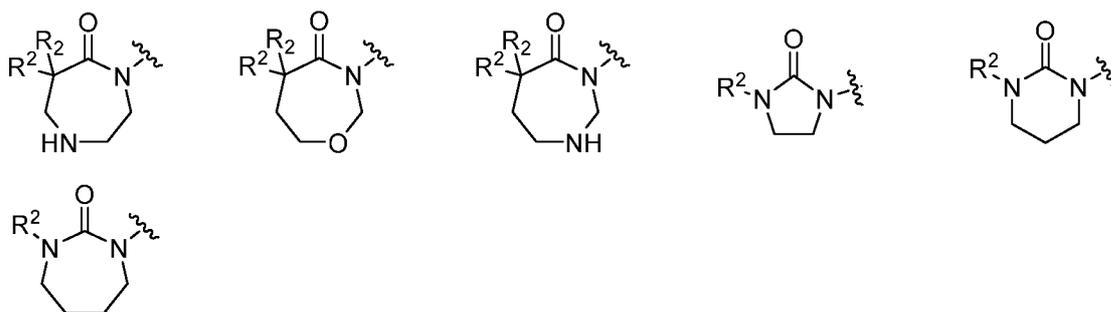
членное гетероциклическое кольцо, имеющее структуру , причем кольцо В дополнительно содержит одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

[000121] В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из





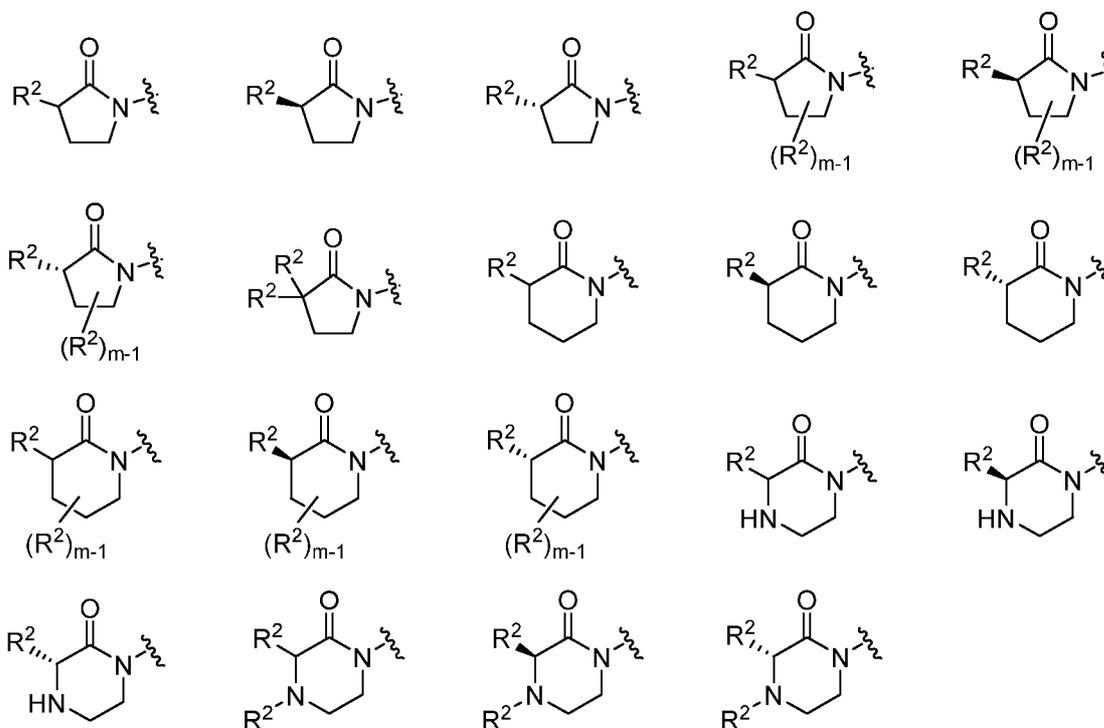




где:

каждый R^2 у атома азота представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 ; и
каждый R^2 у атома углерода независимо выбран из галогена, $N(R)_2$, OR или $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 .

5 **[000122]** В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из



[000123] Как описано, в общих чертах, выше, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; или две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R

10

15

представляет необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо
 5 выбранных из кислорода, азота и серы; или две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000124] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно
 10 замещенную C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо-группой и OR^o, где R^o представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой –C(O)OtBu.

[000125] В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₆
 15 алифатическую группу. В некоторых таких вариантах реализации R представляет собой метил или этил.

[000126] В некоторых вариантах реализации R выбран из водорода и необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы. В некоторых таких вариантах реализации R выбран из водорода, метила или этила.

[000127] Как описано, в общих чертах, выше, каждый R² независимо представляет собой галоген, N(R)₂, OR или –(C₁₋₃ алифатическая группа)R³. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой N(R)₂. В некоторых таких вариантах реализации R² представляет собой NH₂. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой OR. В некоторых
 20 таких вариантах реализации R² представляет собой OH.

[000128] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой –(C₁₋₃ алифатическая группа)R³. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой –CH₂R³. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой –CH(CH₃)R³. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой –CH₂CH₂R³.

[000129] Как описано, в общих чертах, выше, каждый R³ независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила,
 5 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо
 35 выбранных из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного,

частично ненасыщенного или арильного карбоциклического кольца, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000130] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопентила или циклогексила. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклогексил.

[000131] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил.

[000132] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 3-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

[000133] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В

некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тиофенила, пиразолила и имидазолила.

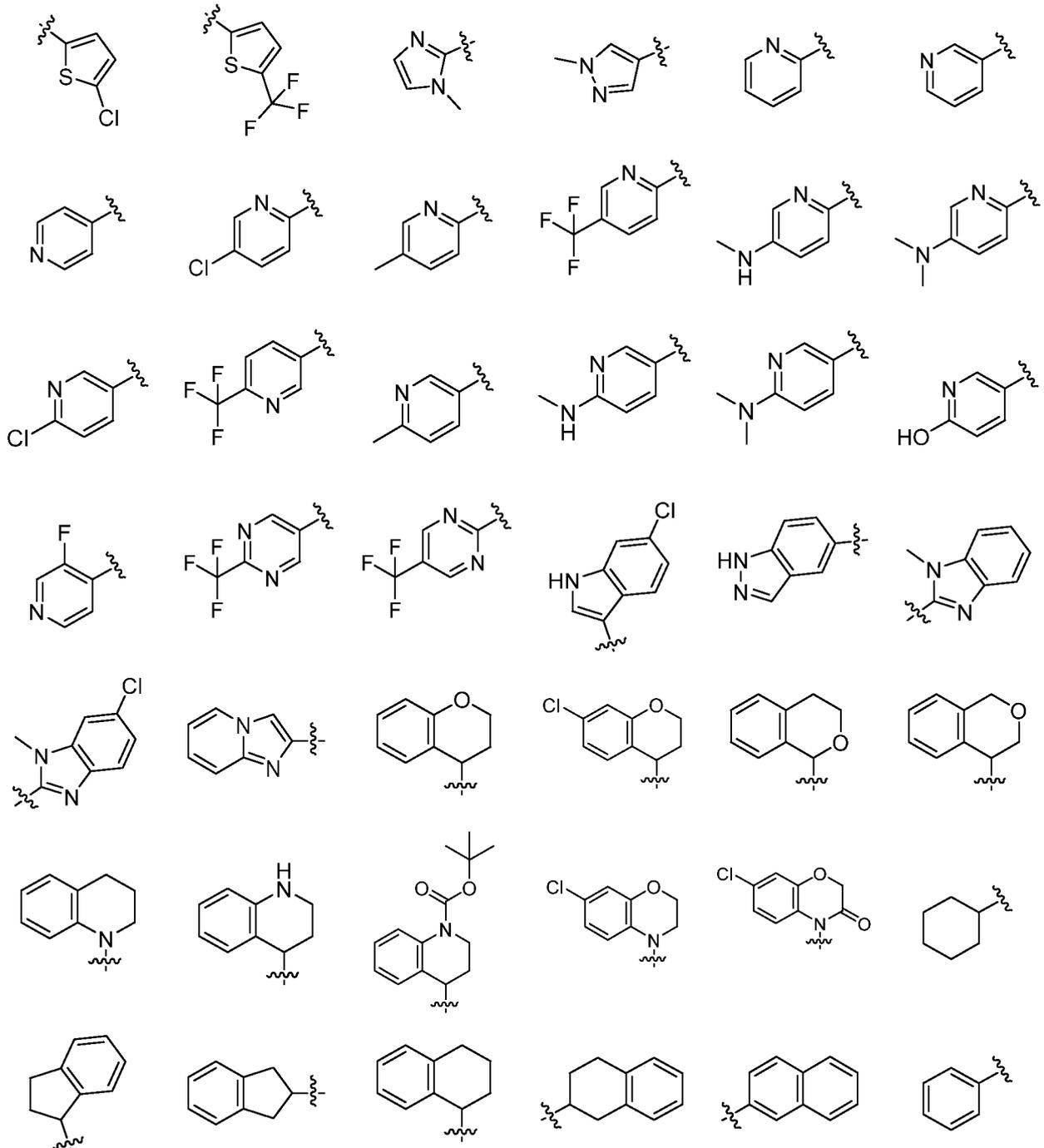
5 **[000134]** В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из
10 пиридинила или пиримидинила.

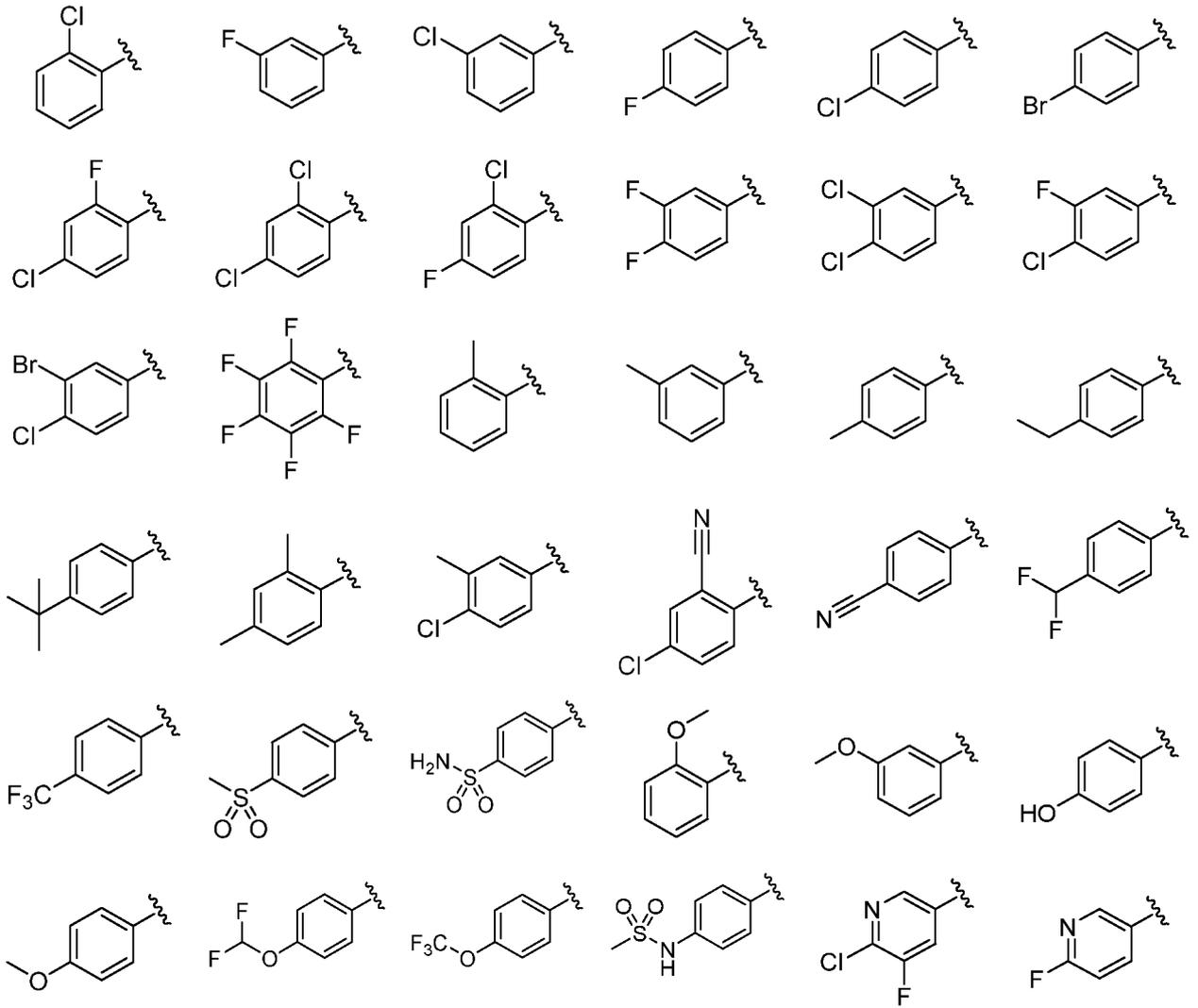
[000135] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое насыщенное, частично
15 ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-инденил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 1,2,3,4-тетрагидронафталинила и
20 нафталинила.

[000136] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из
25 кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое насыщенное
30 или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из хроманила, изохроманила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила и 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онила.

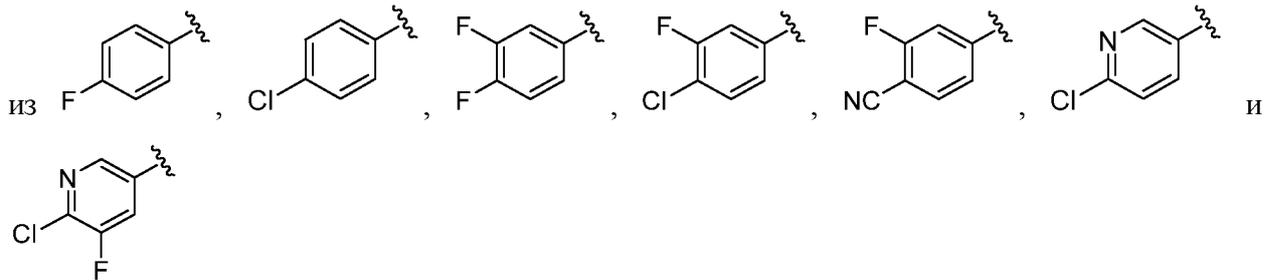
[000137] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из индолила, бензопиразолила, бензимидазолила и имидазо[1,2-а]пиридинила.

[000138] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из группы, состоящей из

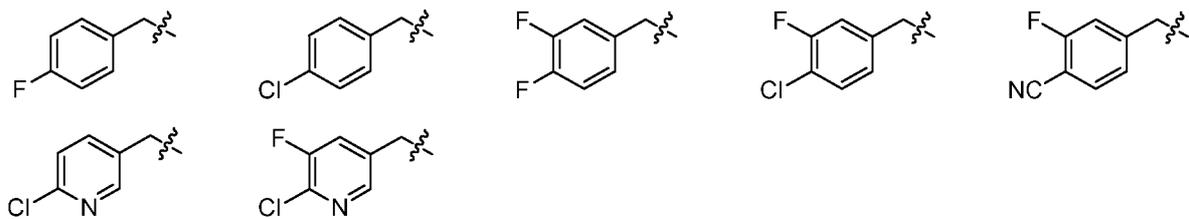




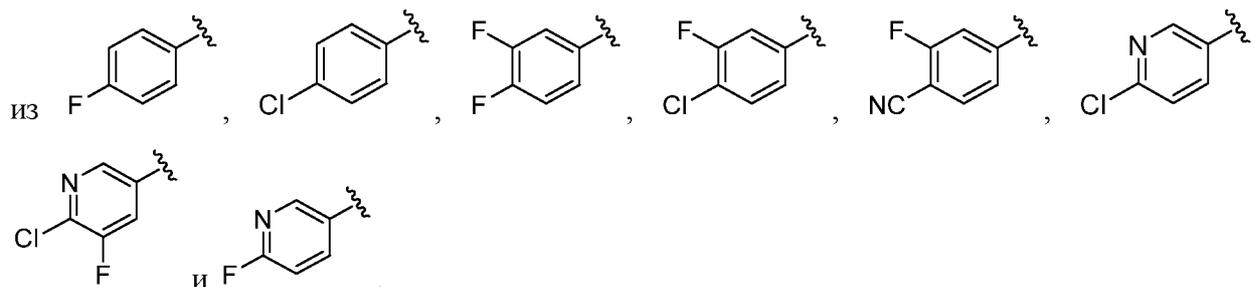
[000139] В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации R³ выбран



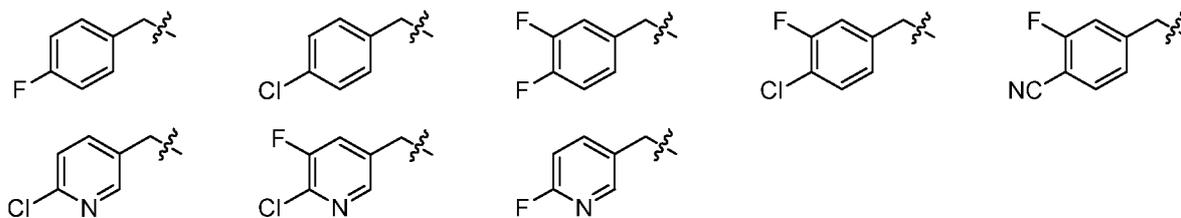
[000140] Соответственно, в некоторых вариантах реализации R² выбран из



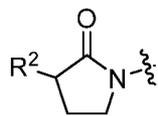
[000141] В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации R^3 выбран



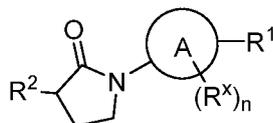
[000142] Соответственно, в некоторых вариантах реализации R^2 выбран из



5 [000143] В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо В представляет собой



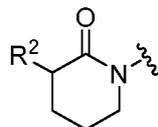
. Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-a:



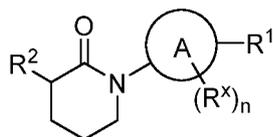
I-a

10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца А, R^x , R^1 , R^2 и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

[000144] В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо В представляет собой



. Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-b:

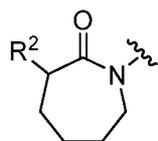


I-b

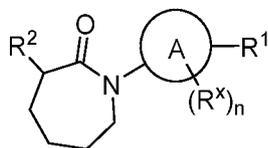
15

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца А, R^x , R^1 , R^2 и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

[000145] В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо В представляет собой



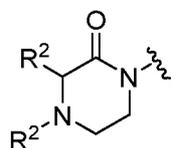
. Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-c:



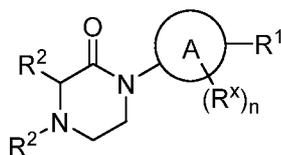
I-c

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца А, R^x , R^1 , R^2 и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

[000146] В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо В представляет собой



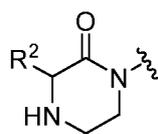
10 . Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-d:



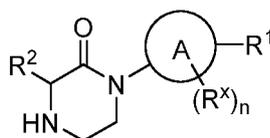
I-d

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца А, R^x , R^1 , R^2 и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

15 **[000147]** В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо В представляет собой



. Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-e:

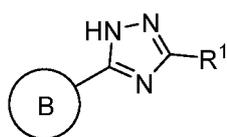


I-e

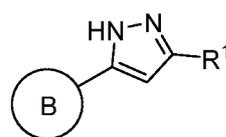
20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца А, R^x , R^1 , R^2 и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

[000148] В некоторых вариантах реализации формулы I кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2-3 атома азота. Соответственно, в

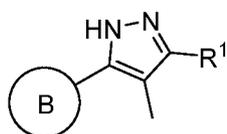
некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формул I-f, I-g, I-h или I-i:



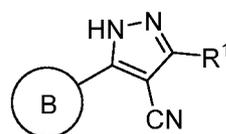
I-f



I-g

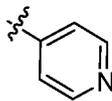


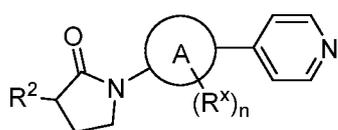
I-h



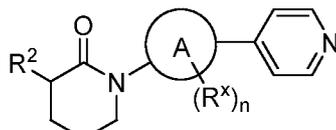
I-i

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца B и R¹ имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

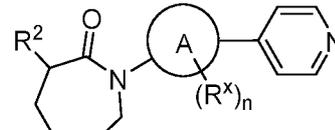
- 5 [000149] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой . Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формул I-a-i, I-b-i, I-c-i, I-d-i, I-e-i, I-f-i и I-g-i:



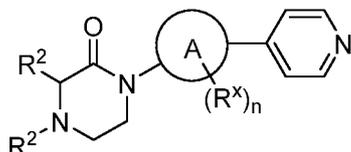
I-a-i



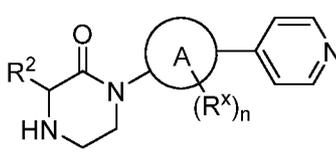
I-b-i



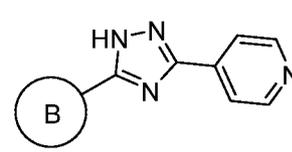
I-c-i



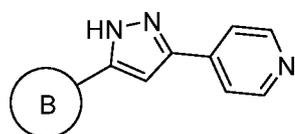
I-d-i



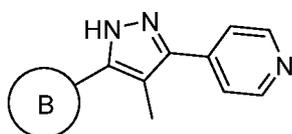
I-e-i



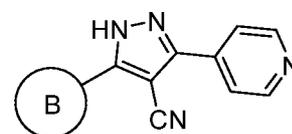
I-f-i



I-g-i



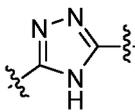
I-h-i

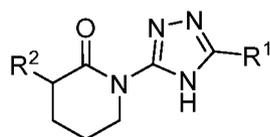


I-i-i

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждое из кольца A, кольца B, R^x, R² и n имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

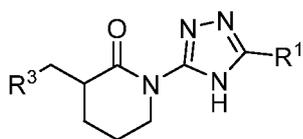
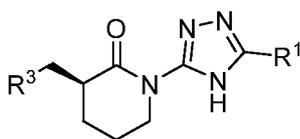
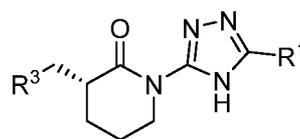
- 10 [000150] В некоторых вариантах реализации формулы I-b-i кольцо A представляет

собой . Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-b-ii:

**I-b-ii**

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^2 имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

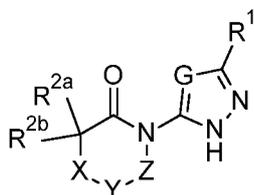
- 5 **[000151]** В некоторых вариантах реализации формулы I-b-ii R^2 представляет собой $-CH_2R^3$. Соответственно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-j, I-j-i и I-j-ii:

**I-j****I-j-i****I-j-ii**

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^3 имеет значение, определенное выше и описанное в данном документе.

10

- [000152]** В одном варианте настоящего изобретения представлено соединение формулы II:

**II**

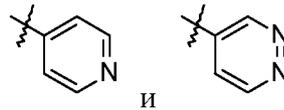
- 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
- R^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;
- G представляет собой CH, CR^x или N;
- R^x представляет собой C_1 - C_3 алкил, галоген или циано;
- 20 X представляет собой CH_2 , NH, $N(C_1$ - C_3 алкил) или O;
- Y представляет собой $C(R^p)_2$ или NH;
- Z представляет собой связь, CH_2 или $-CH_2CH_2-$;
- R^{2a} представляет собой $-(C_1$ - C_3 алкил) R^3 ;
- R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или $-(C_1$ - C_3 алкил) R^3 ;
- 25 R^p независимо представляет собой водород, галоген или NH_2 ;

R^3 представляет собой фенильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанное арильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1-2 группами R^4 ;

5 R^4 представляет собой галоген, циано или $-CF_3$.

[000153] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, где R^{2b} представляет собой водород.

[000154] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение

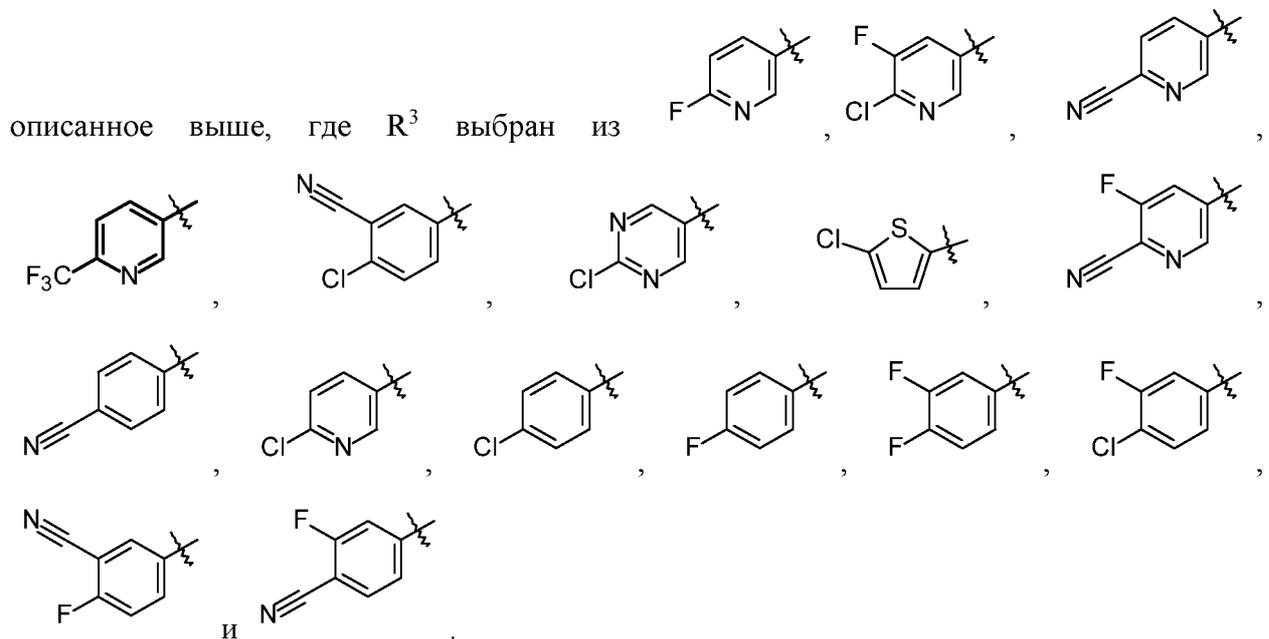


формулы II, описанное выше, где R^1 выбран из

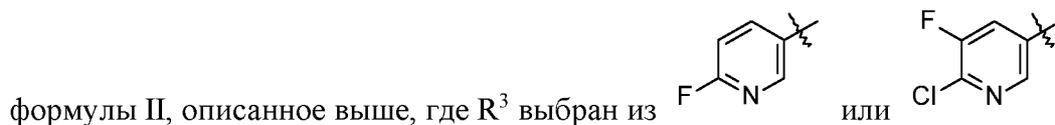
10 **[000155]** В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, где X представляет собой CH_2 , Y представляет собой CH_2 , и Z представляет собой CH_2 .

[000156] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, где R^{2a} представляет собой $-CH_2-R^3$.

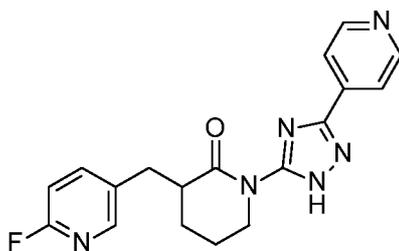
15 В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II,



20 **[000157]** В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение

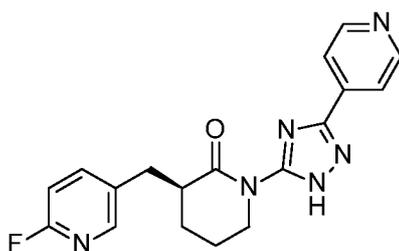


[000158] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

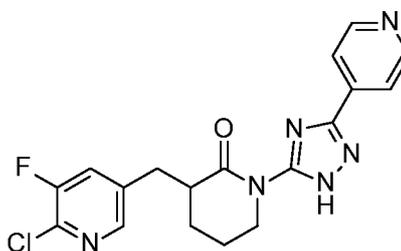
[000159] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, которое представляет собой



5

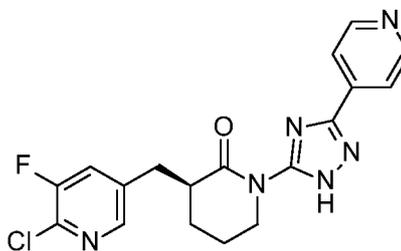
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000160] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, которое представляет собой



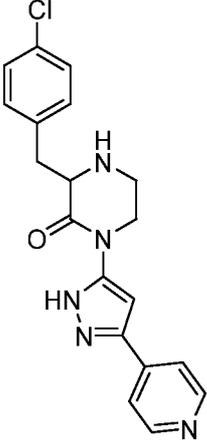
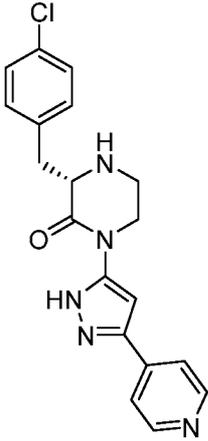
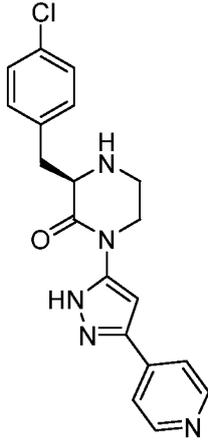
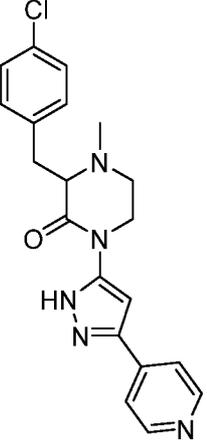
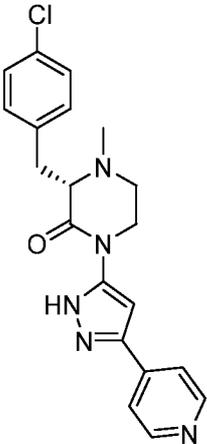
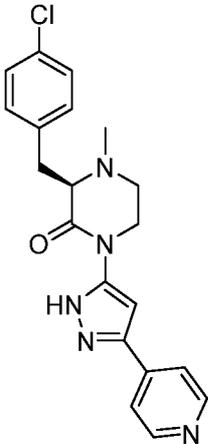
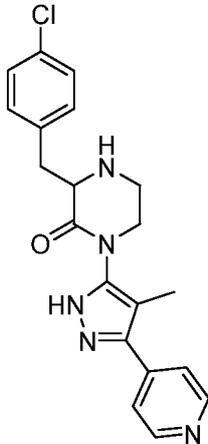
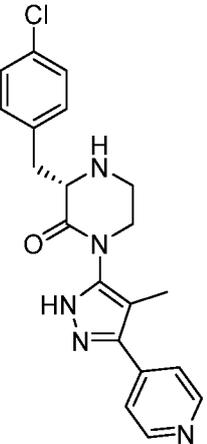
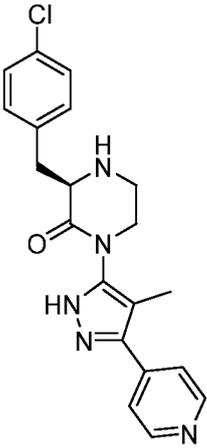
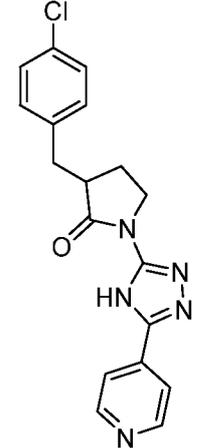
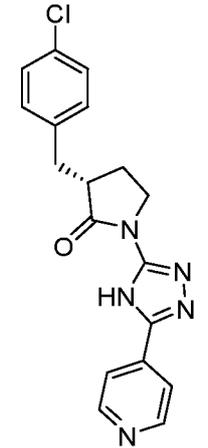
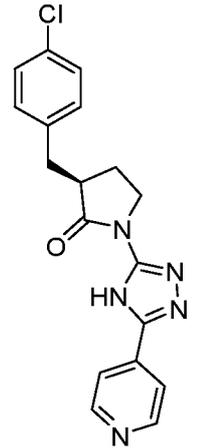
10 или его фармацевтически приемлемая соль.

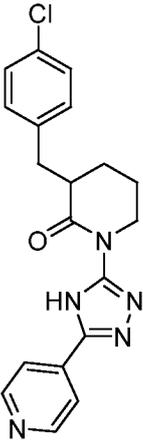
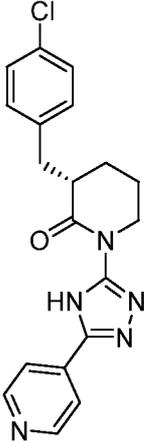
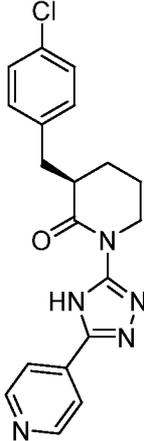
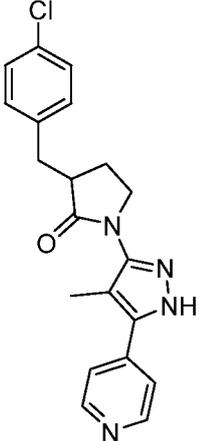
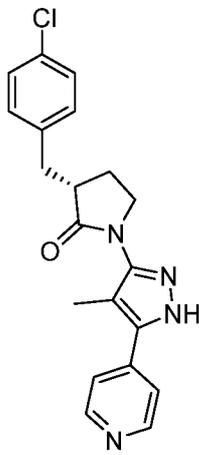
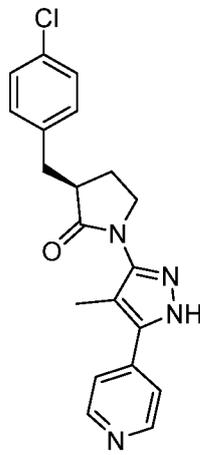
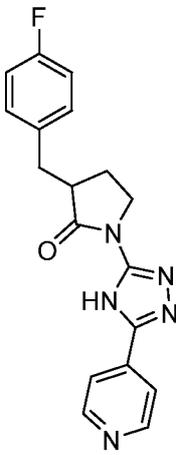
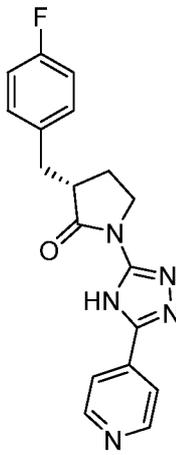
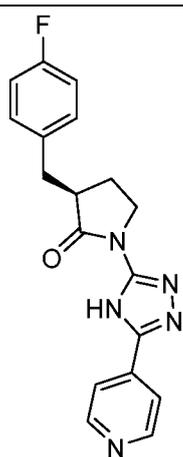
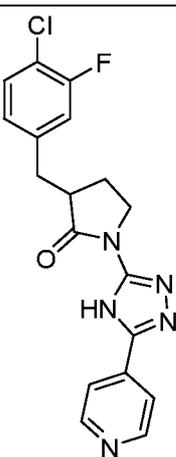
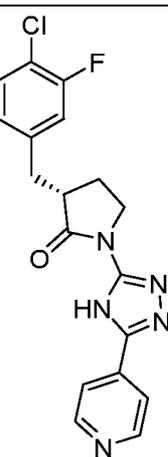
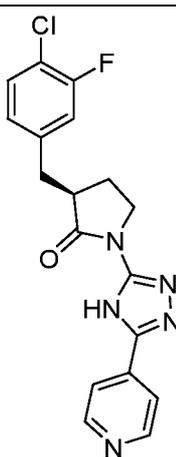
[000161] В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы II, описанное выше, которое представляет собой

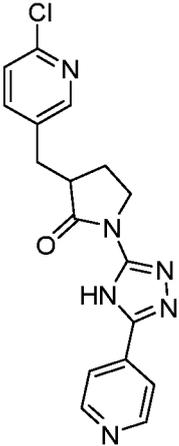
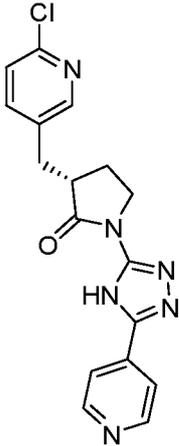
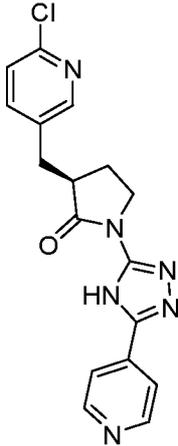
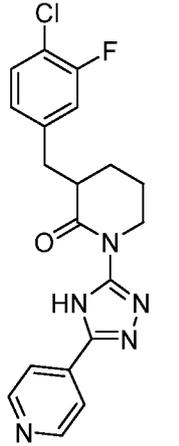
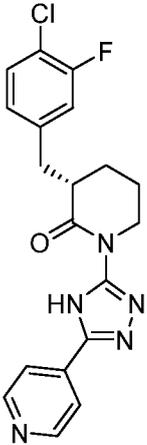
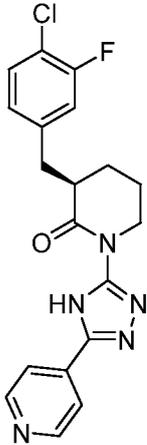
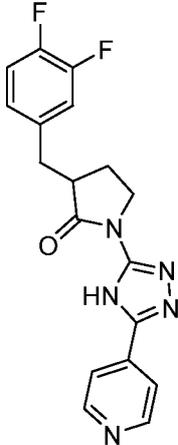
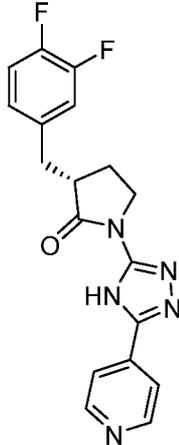
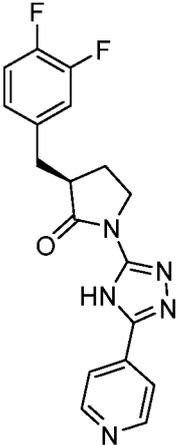
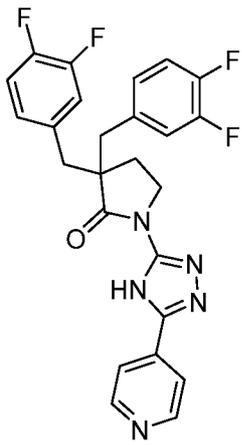
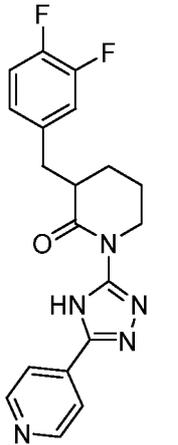
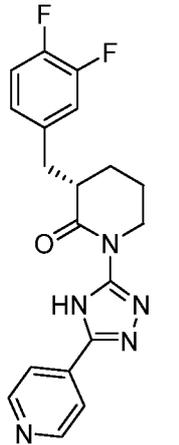


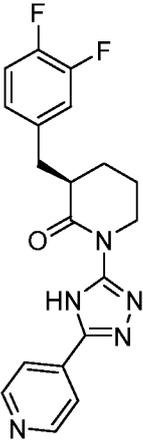
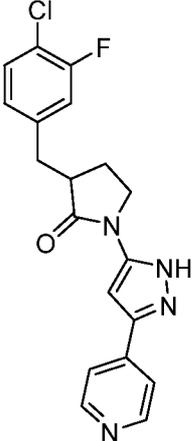
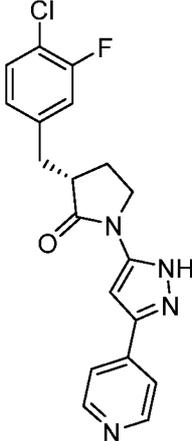
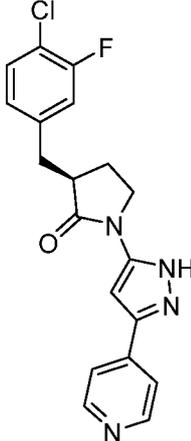
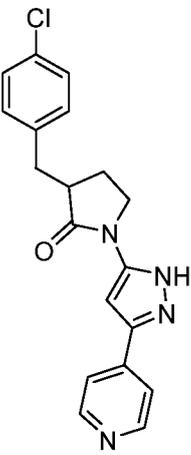
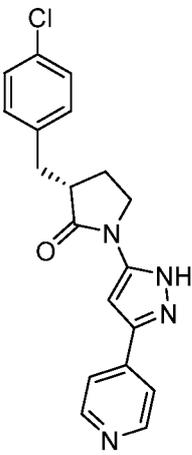
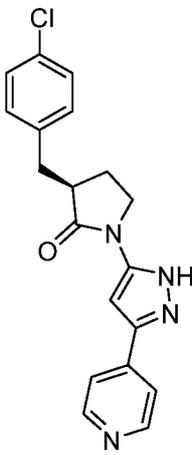
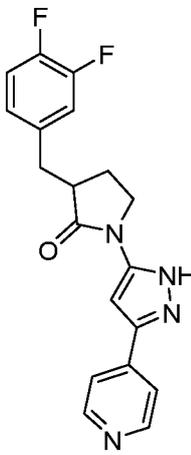
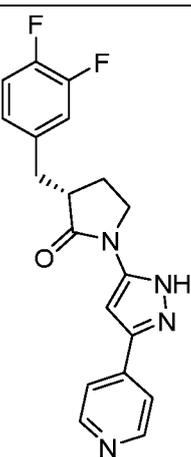
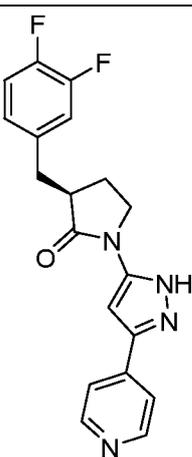
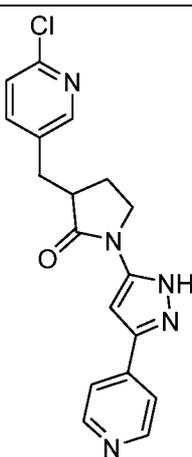
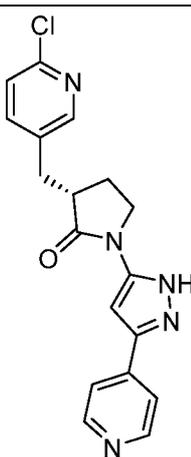
или его фармацевтически приемлемая соль.

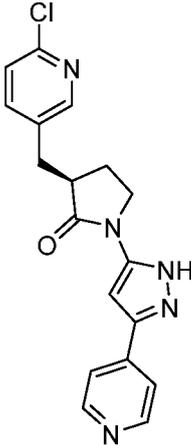
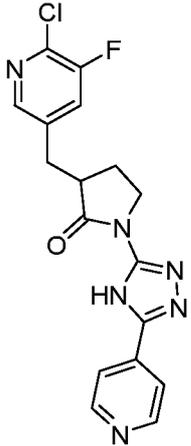
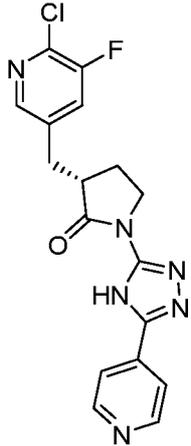
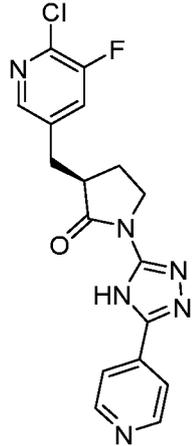
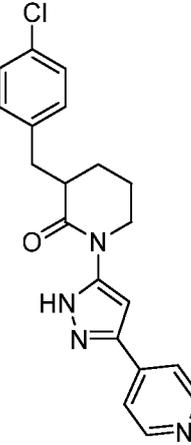
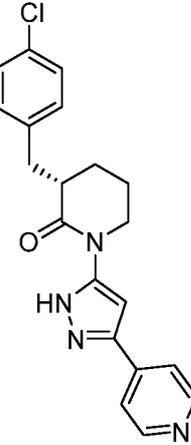
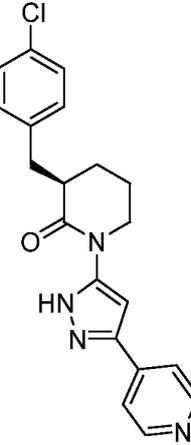
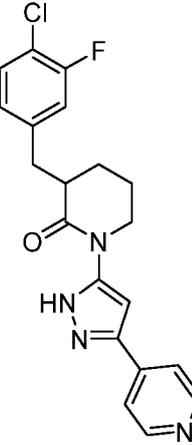
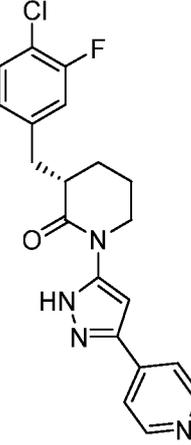
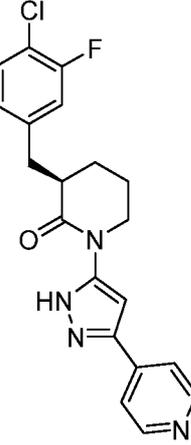
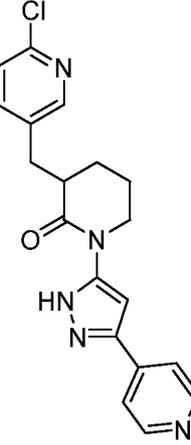
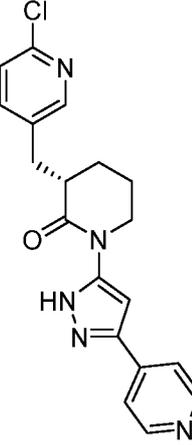
15 **[000162]** В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение, выбранное из:

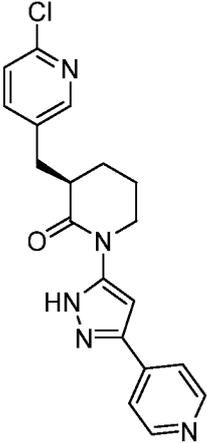
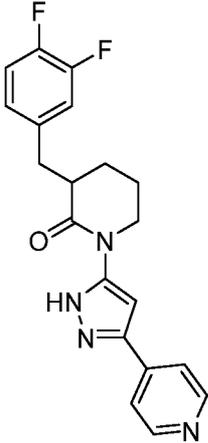
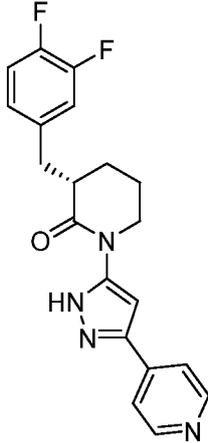
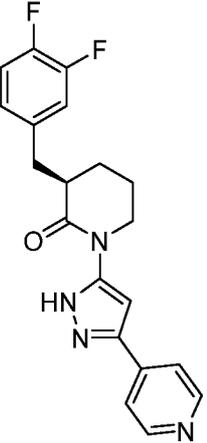
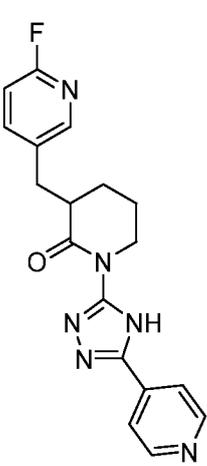
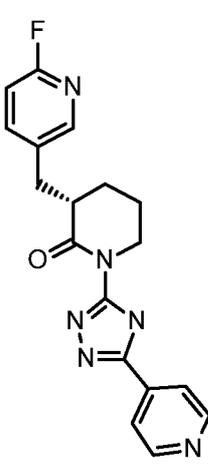
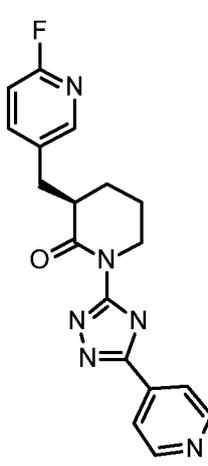
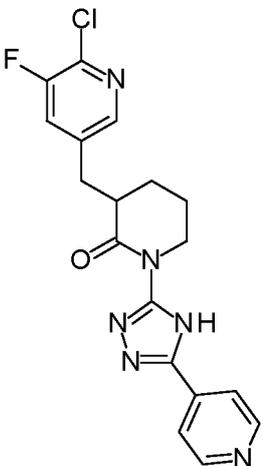
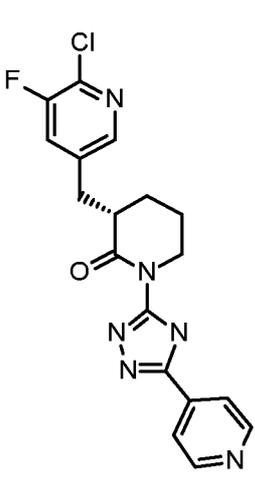
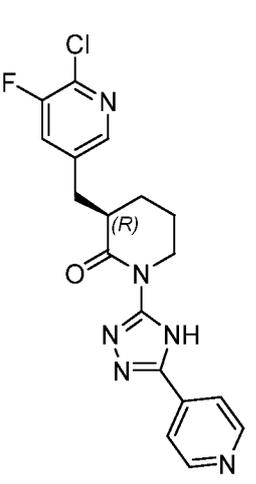
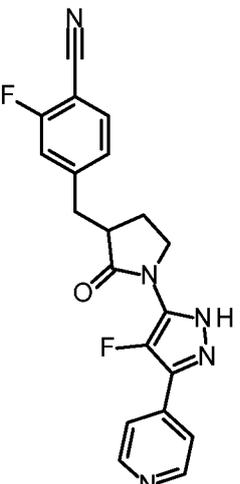
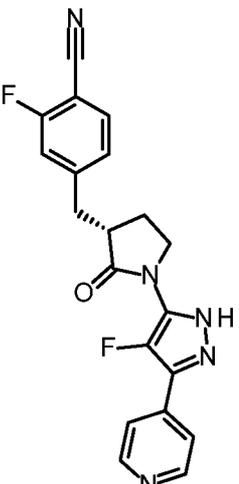
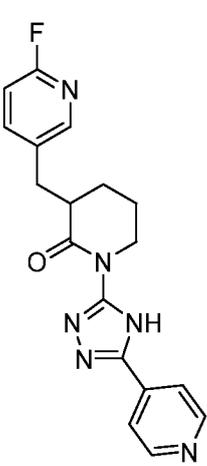
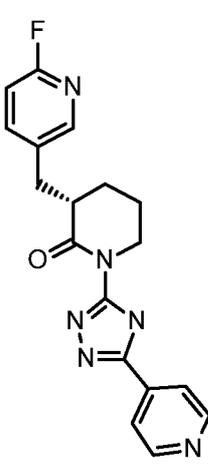
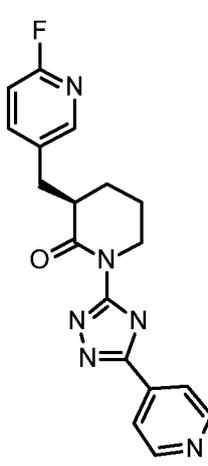
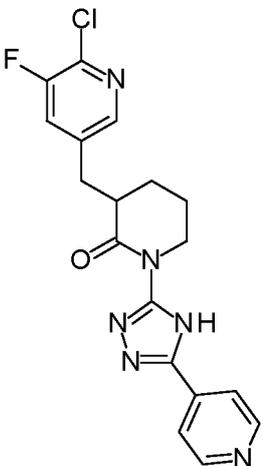
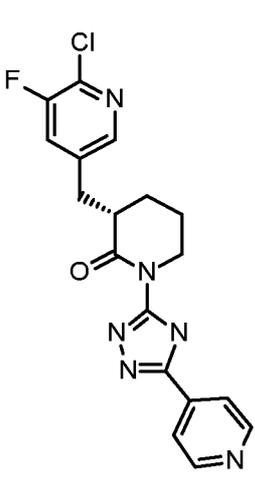
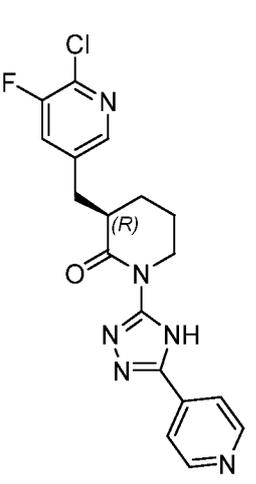
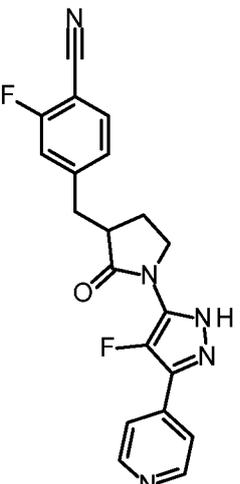
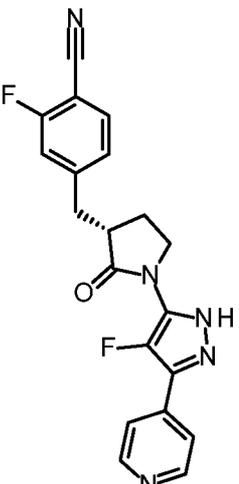
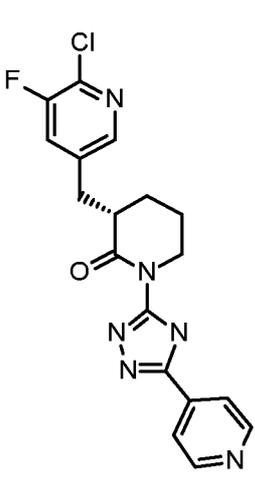
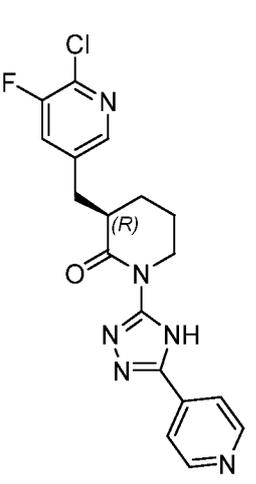
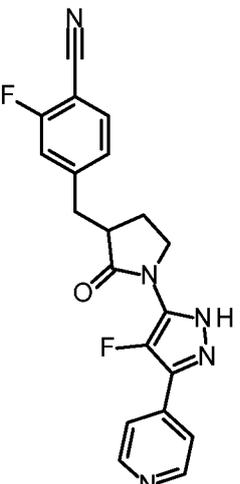
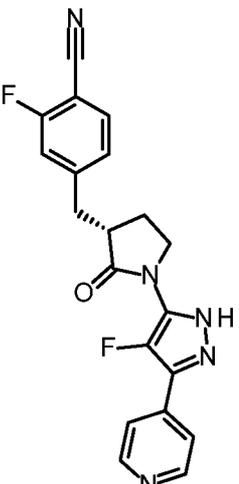
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-1	I-1-a	I-1-b	I-2
			
I-2-a	I-2-b	I-3	I-3-a
			
I-3-b	I-4	I-4-a	I-4-b

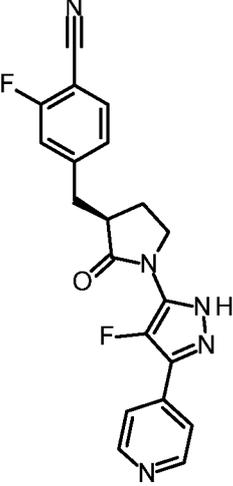
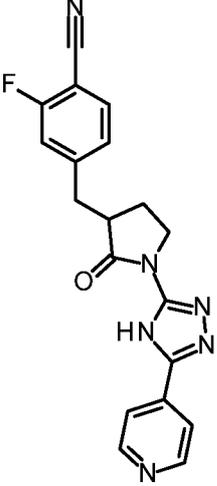
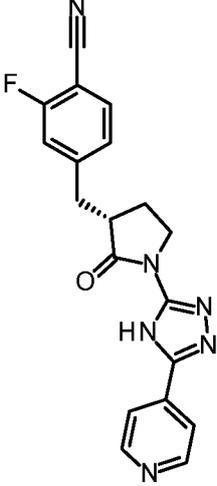
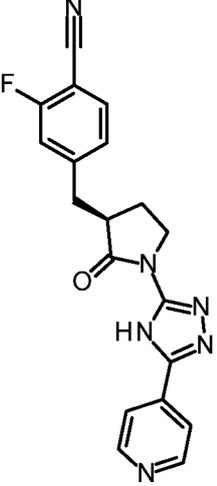
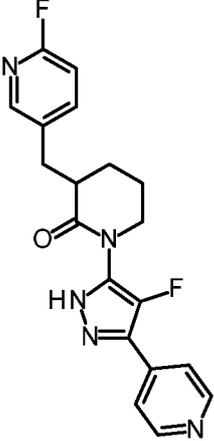
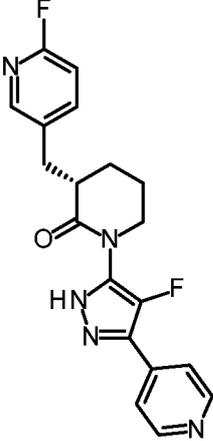
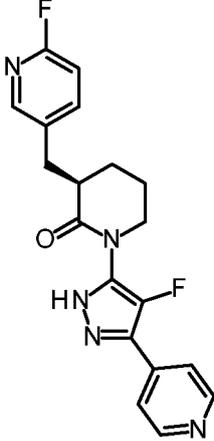
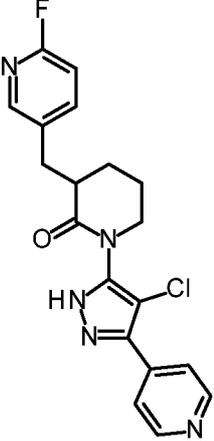
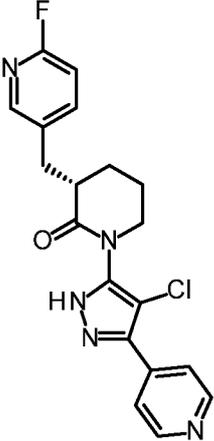
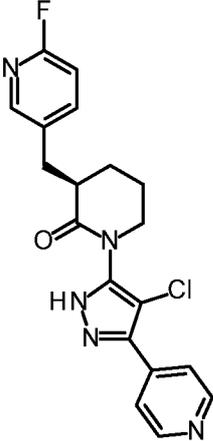
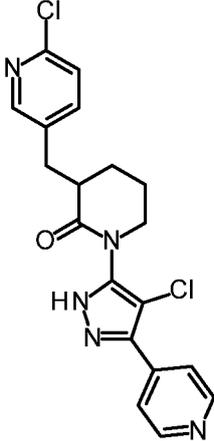
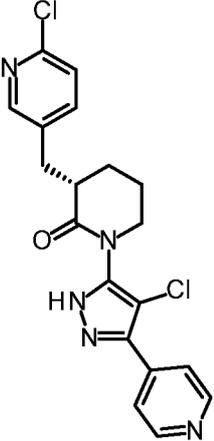
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-5	I-5-a	I-5-b	I-6
			
I-6-a	I-6-b	I-7	I-7-a
			
I-7-b	I-8	I-8-a	I-8-b

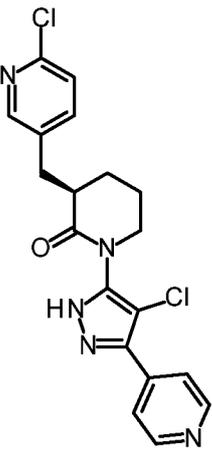
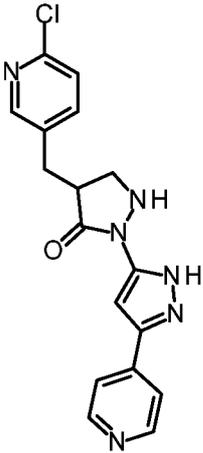
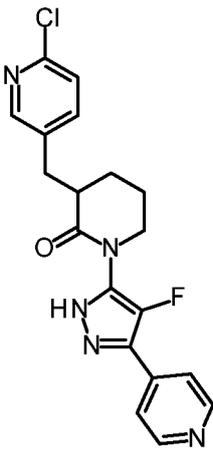
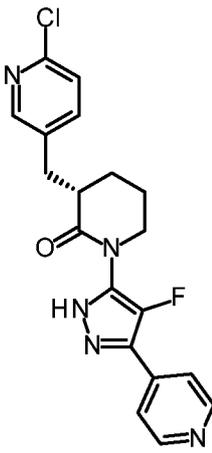
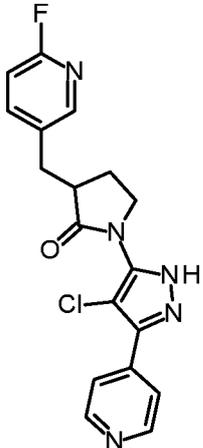
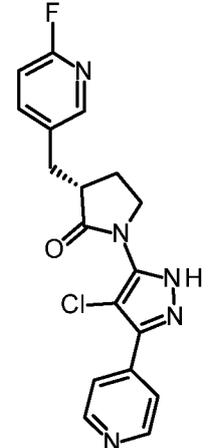
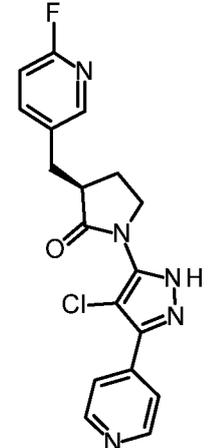
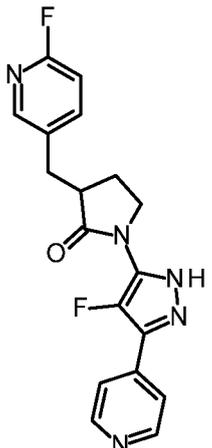
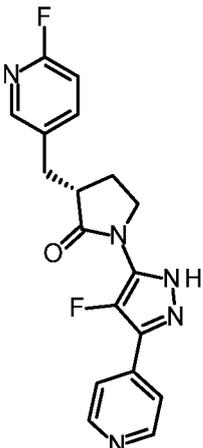
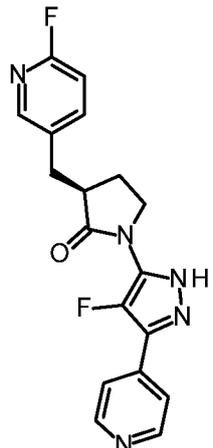
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-9	I-9-a	I-9-b	I-10
			
I-10-a	I-10-b	I-11	I-11-a
			
I-11-b	I-12	I-13	I-13-a

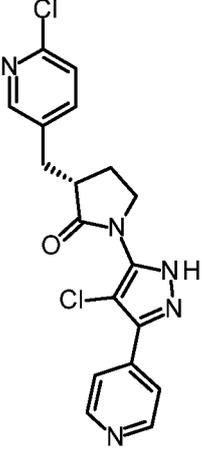
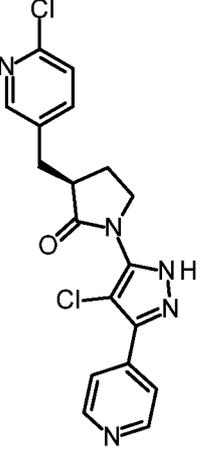
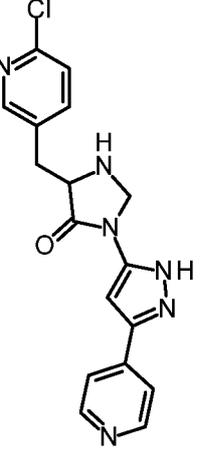
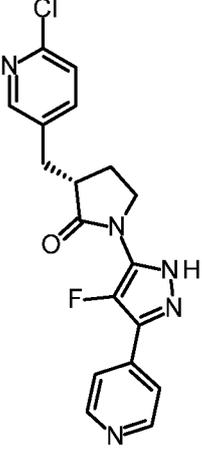
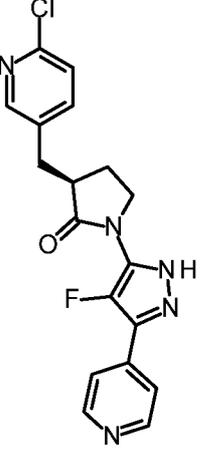
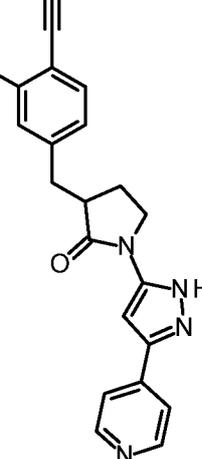
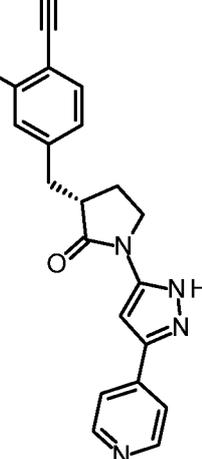
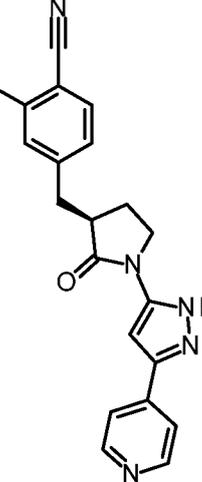
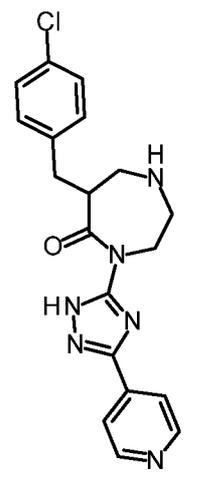
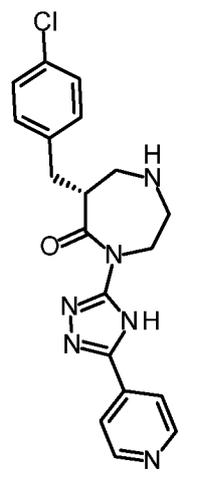
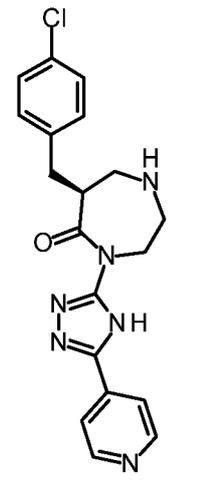
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-13-b	I-14	I-14-a	I-14-b
			
I-15	I-15-a	I-15-b	I-16
			
I-16-a	I-16-b	I-17	I-17-a

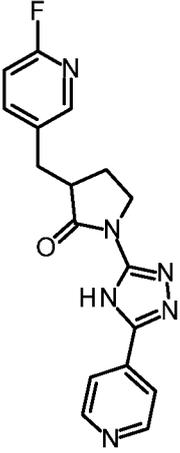
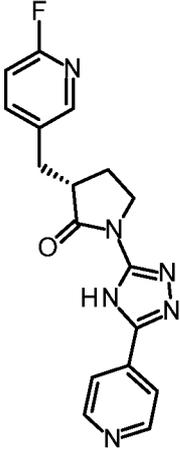
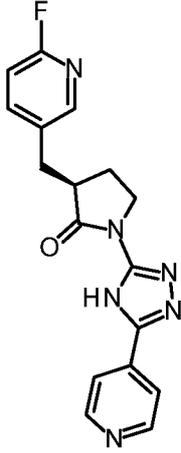
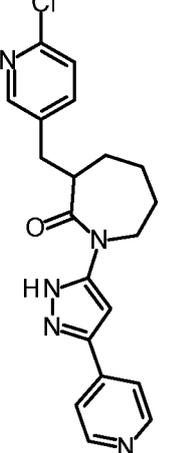
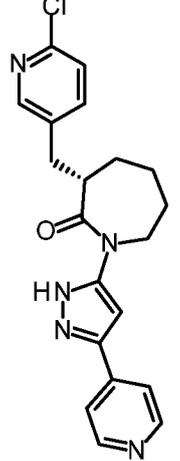
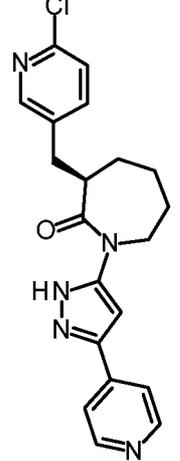
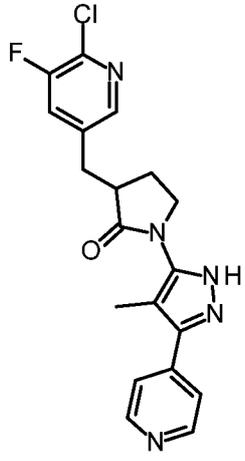
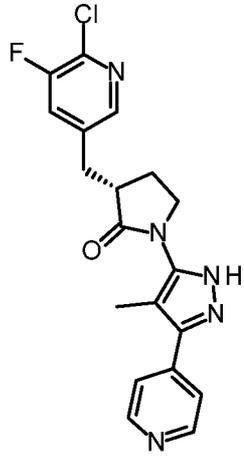
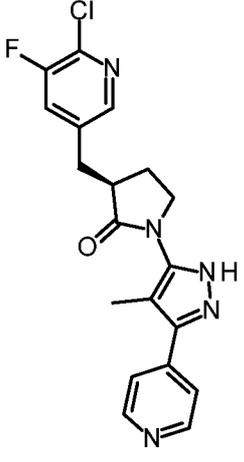
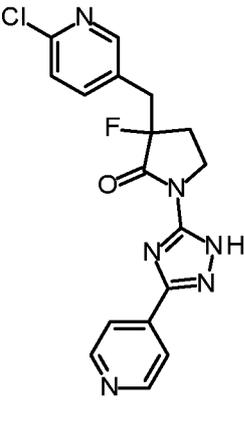
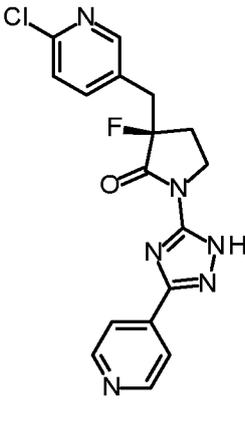
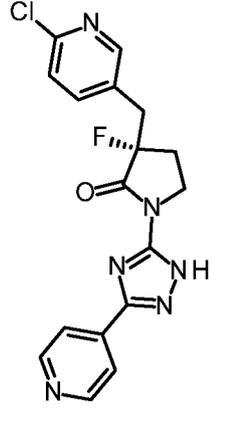
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-17-b	I-18	I-18-a	I-18-b
			
I-19	I-19-a	I-19-b	I-20
			
I-20-a	I-20-b	I-21	I-21-a

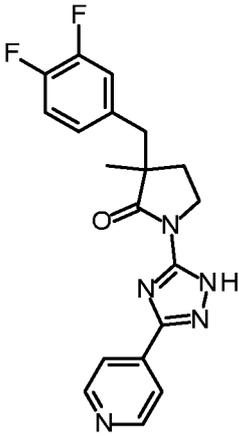
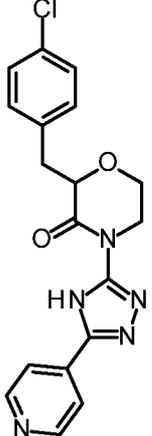
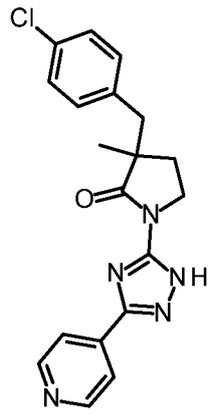
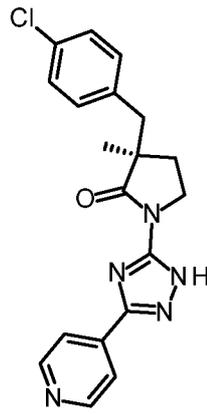
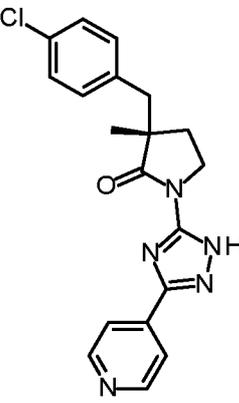
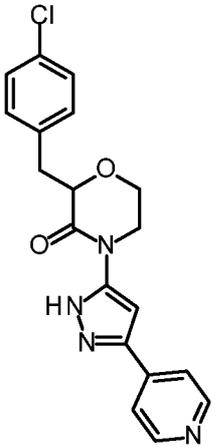
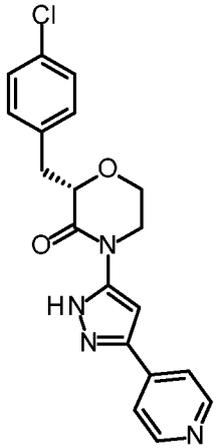
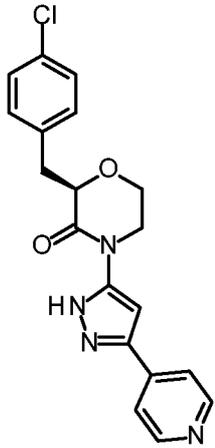
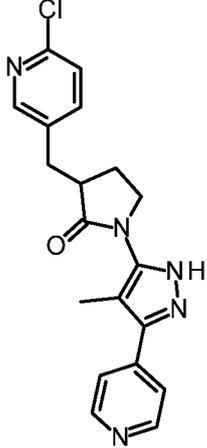
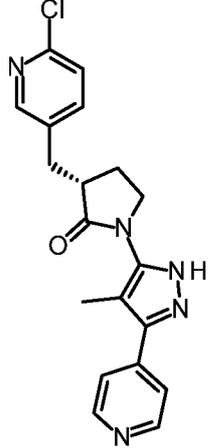
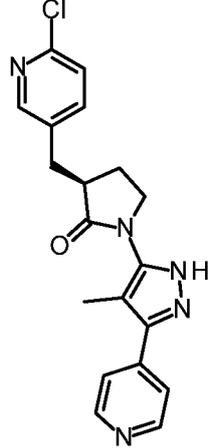
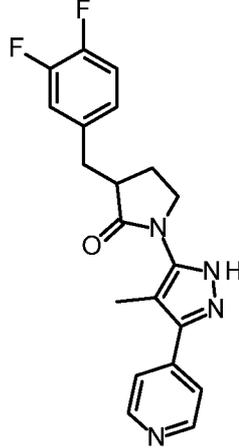
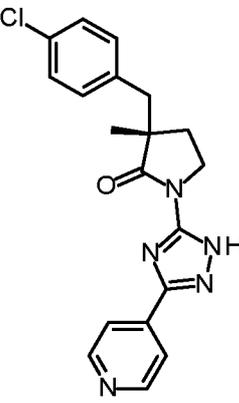
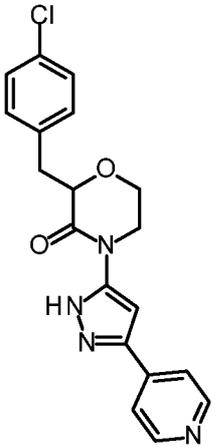
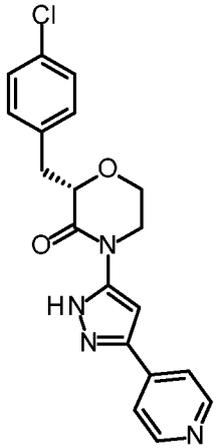
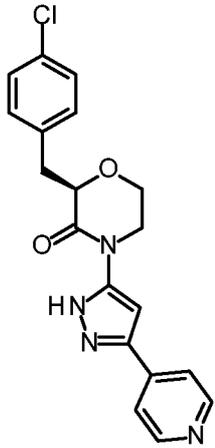
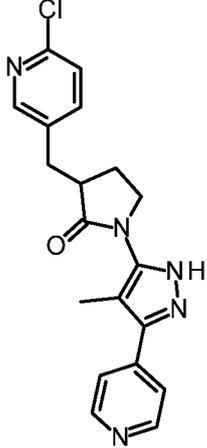
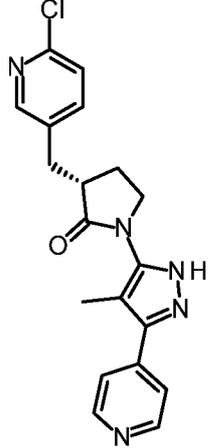
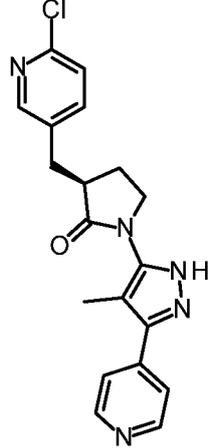
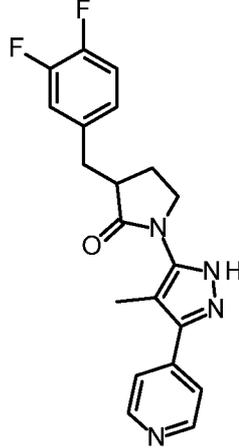
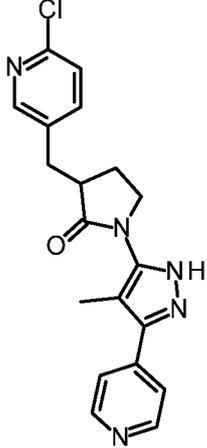
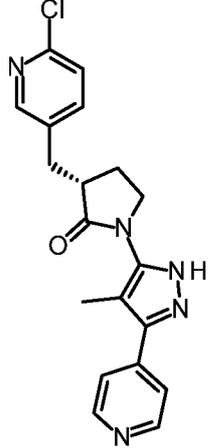
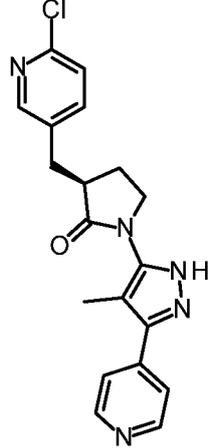
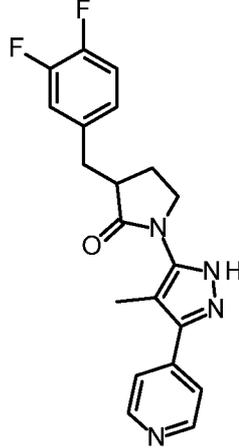
Структура	Структура	Структура	Структура																				
				I-21-b	I-22	I-22-a	I-22-b					I-23	I-23-a	I-23-b	I-24					I-24-a	I-24-b	I-25	I-25-a
I-21-b	I-22	I-22-a	I-22-b																				
				I-23	I-23-a	I-23-b	I-24					I-24-a	I-24-b	I-25	I-25-a								
I-23	I-23-a	I-23-b	I-24																				
				I-24-a	I-24-b	I-25	I-25-a																
I-24-a	I-24-b	I-25	I-25-a																				

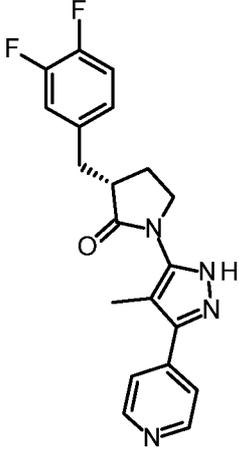
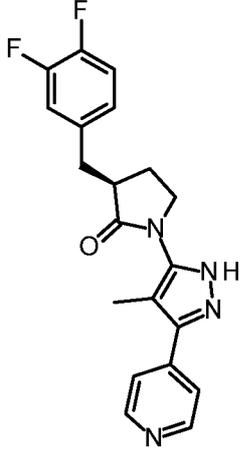
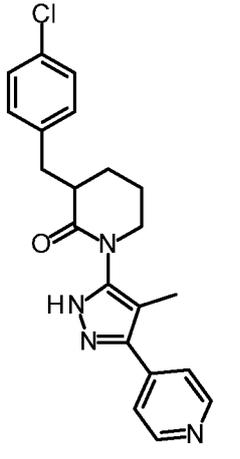
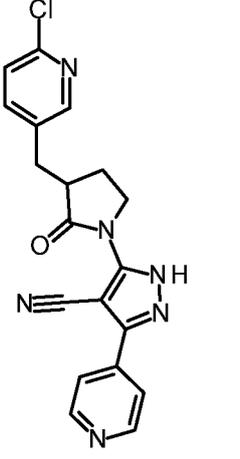
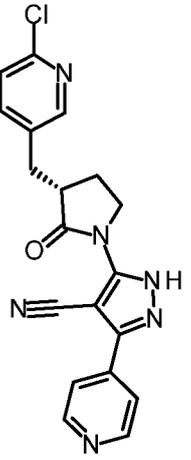
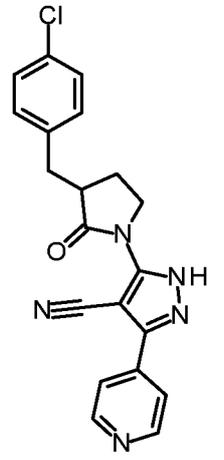
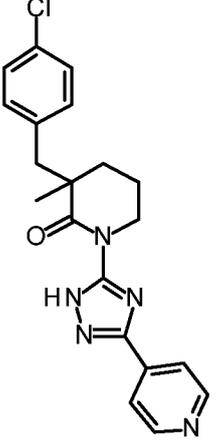
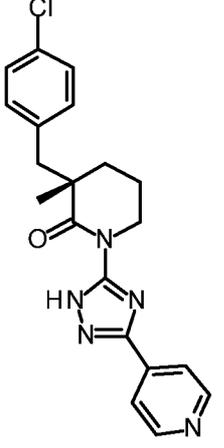
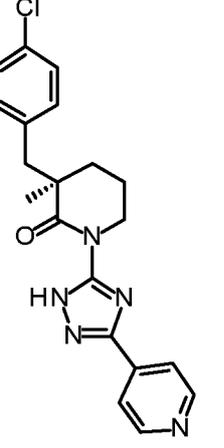
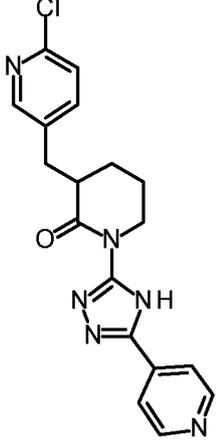
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-25-b	I-26	I-26-a	I-26-b
			
I-27	I-27-a	I-27-b	I-28
			
I-28-a	I-28-b	I-29	I-29-a

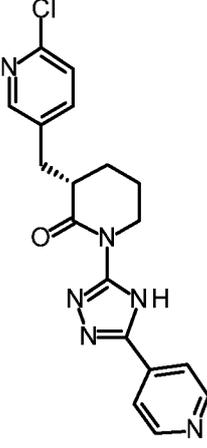
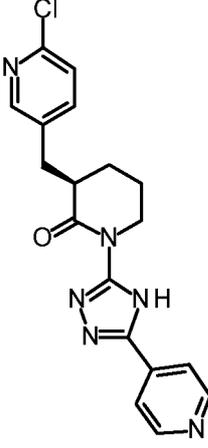
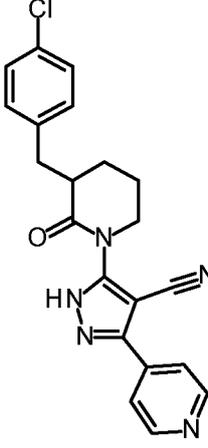
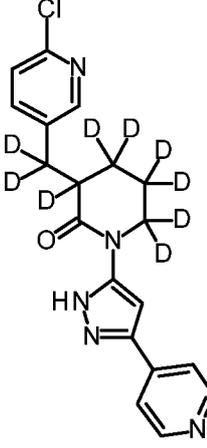
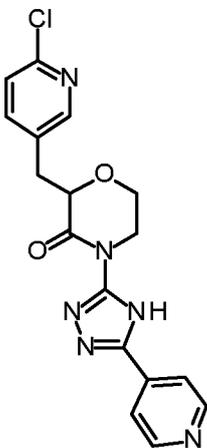
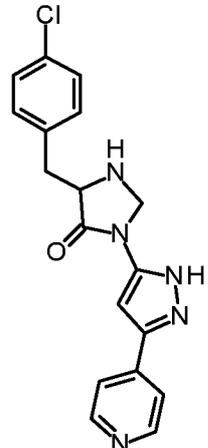
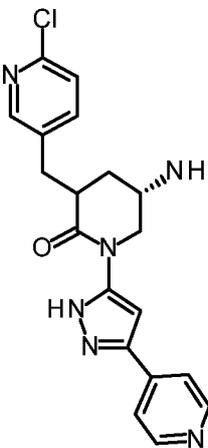
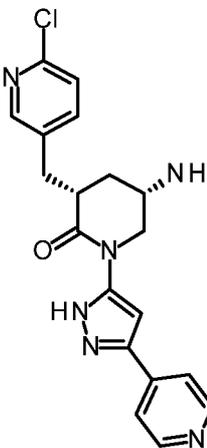
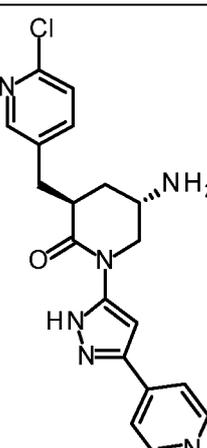
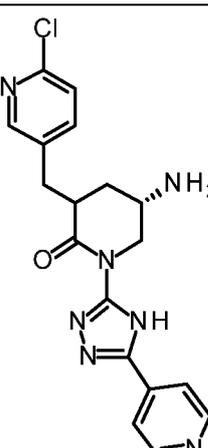
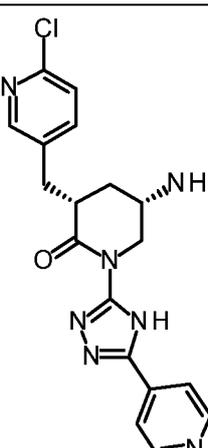
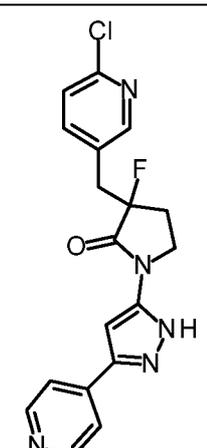
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-29-b	I-30	I-31	I-31-a
			
I-31-b	I-32	I-32-a	I-32-b
			
I-33	I-33-a	I-33-b	I-34

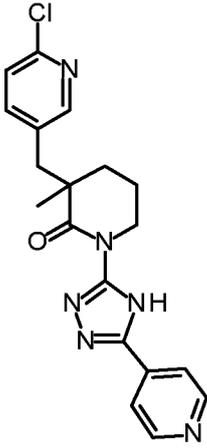
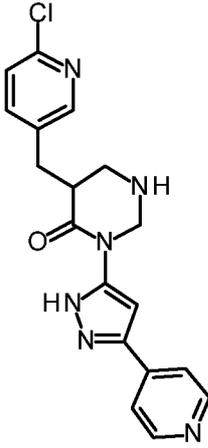
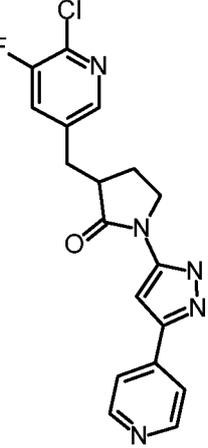
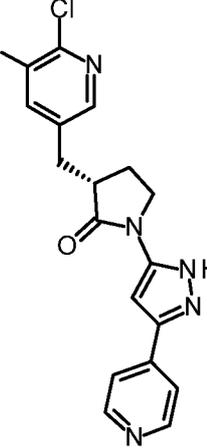
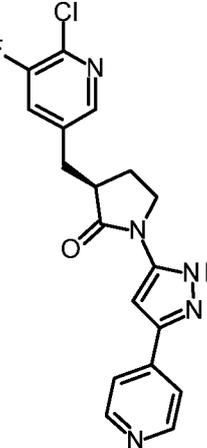
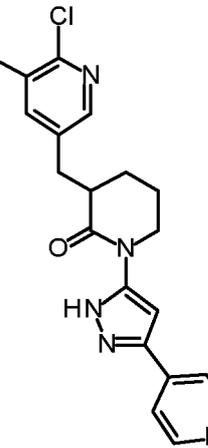
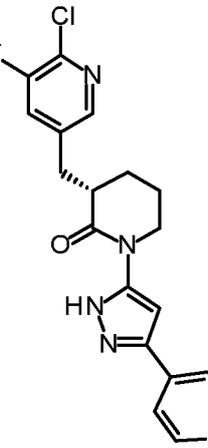
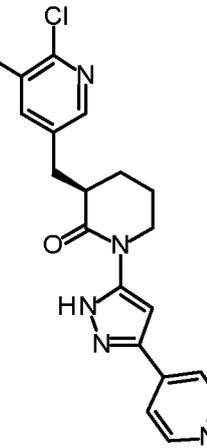
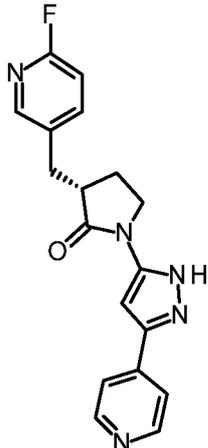
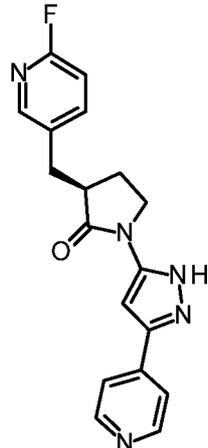
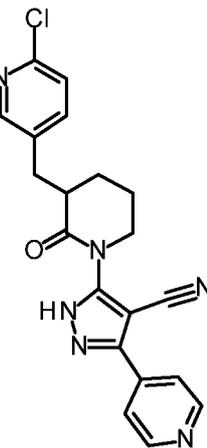
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-34-a	I-34-b	I-35	I-36
			
I-36-a	I-36-b	I-37	I-37-a
			
I-37-b	I-38	I-38-a	I-38-b

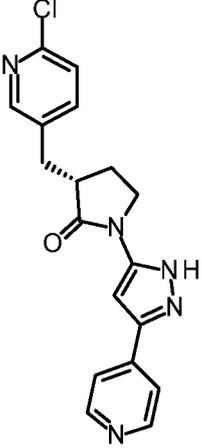
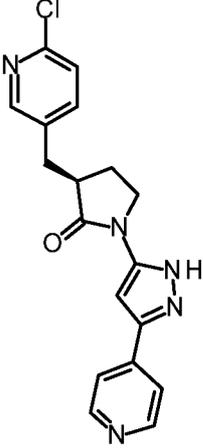
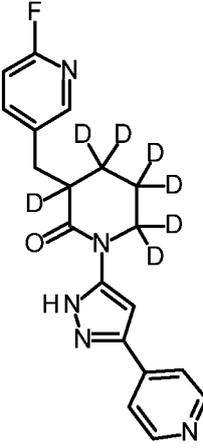
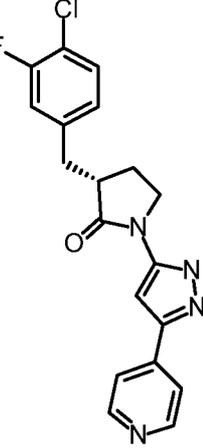
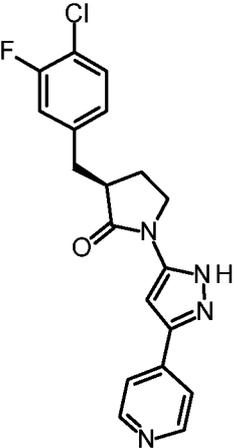
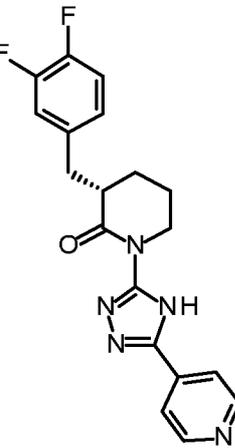
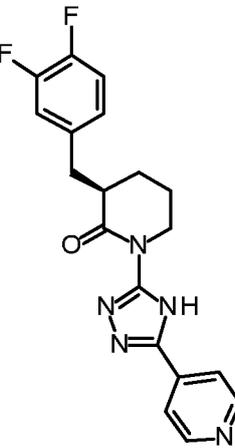
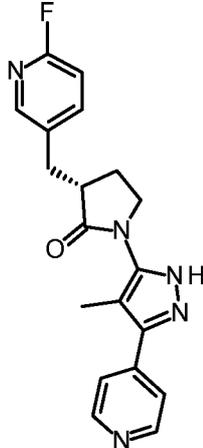
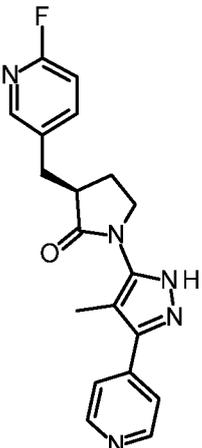
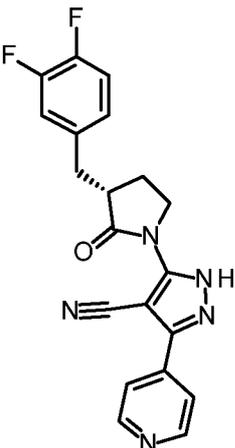
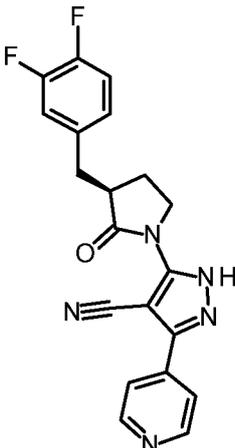
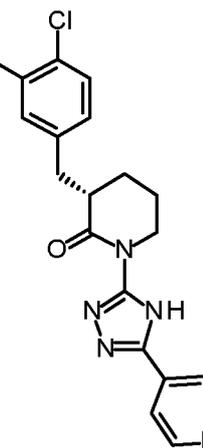
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-39	I-39-a	I-39-b	I-40
			
I-40-a	I-40-b	I-41	I-41-a
			
I-41-b	I-42	I-42-a	I-42-b

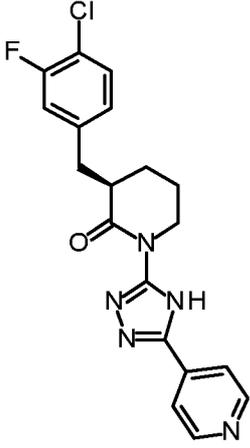
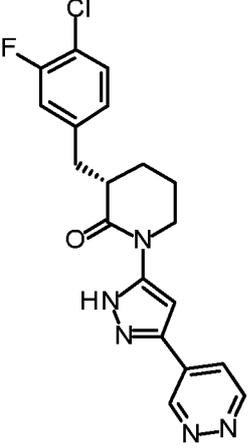
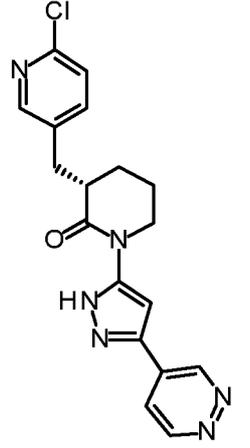
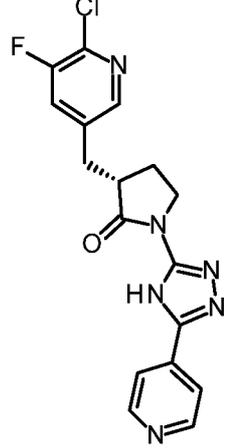
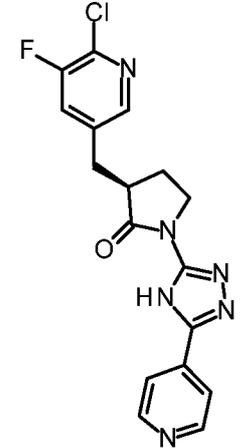
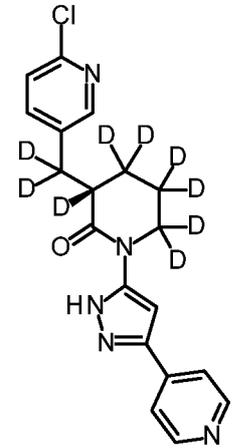
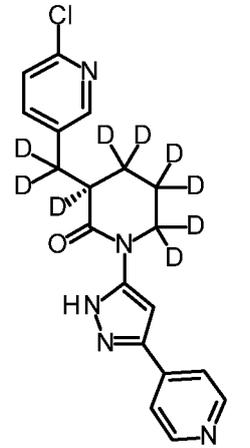
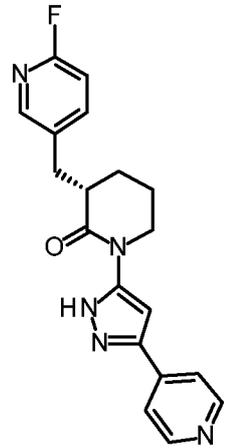
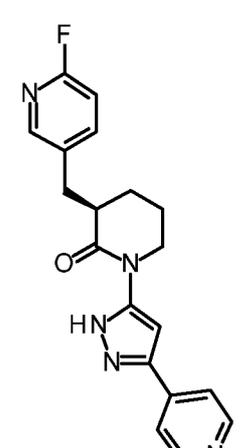
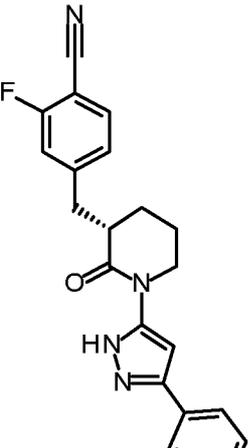
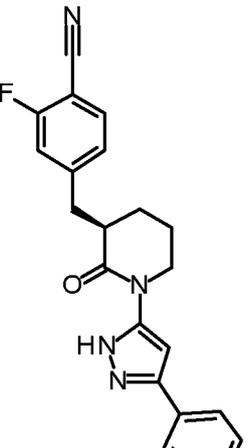
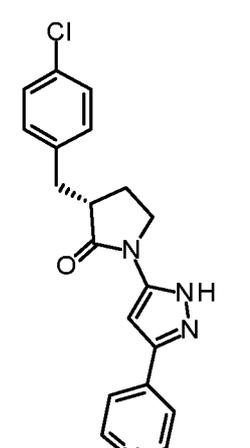
Структура	Структура	Структура	Структура																				
				I-43	I-44	I-45	I-46-a					I-46-b	I-47	I-47-a	I-47-b					I-48	I-48-a	I-48-b	I-49
I-43	I-44	I-45	I-46-a																				
				I-46-b	I-47	I-47-a	I-47-b					I-48	I-48-a	I-48-b	I-49								
I-46-b	I-47	I-47-a	I-47-b																				
				I-48	I-48-a	I-48-b	I-49																
I-48	I-48-a	I-48-b	I-49																				

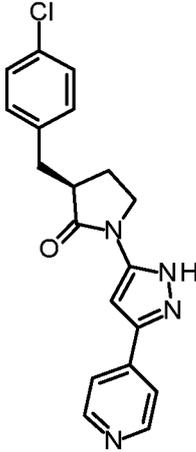
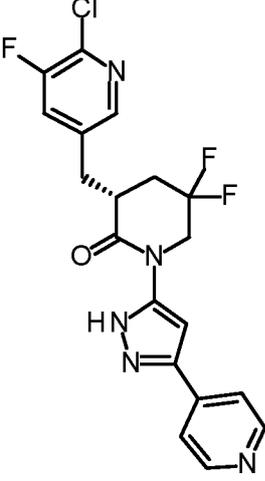
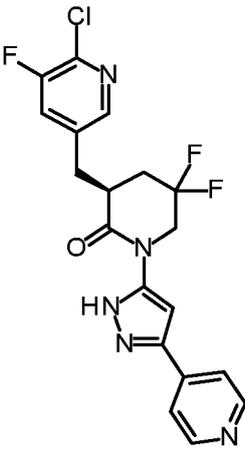
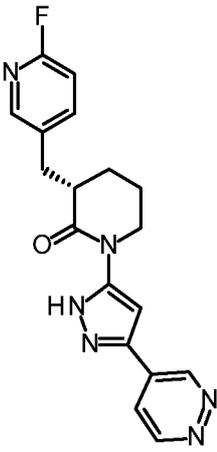
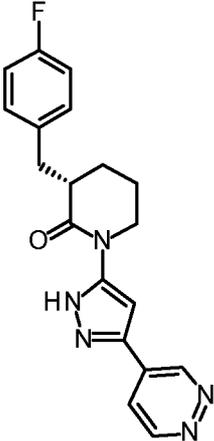
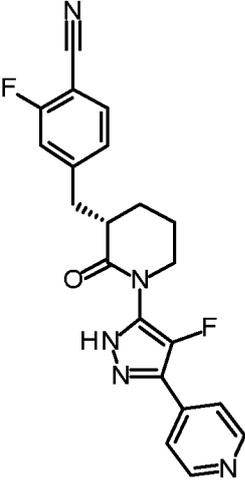
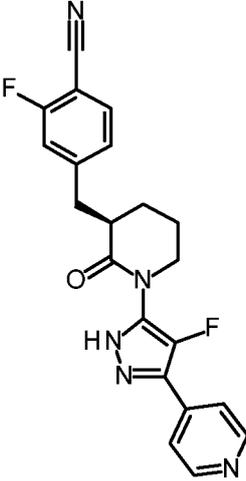
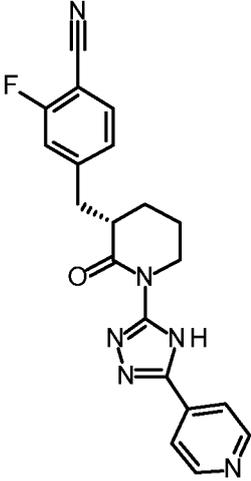
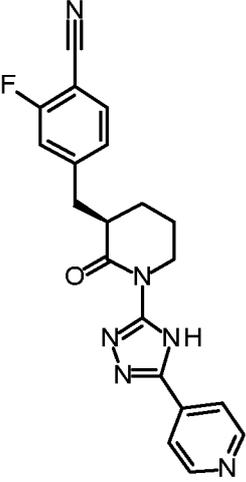
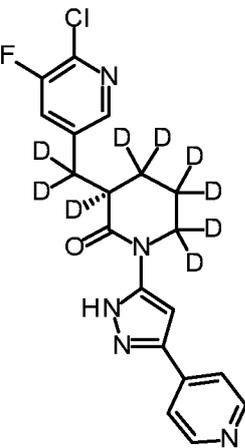
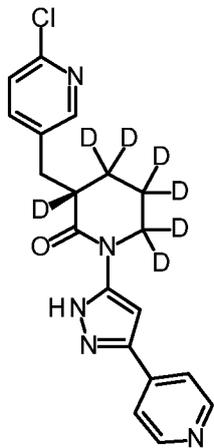
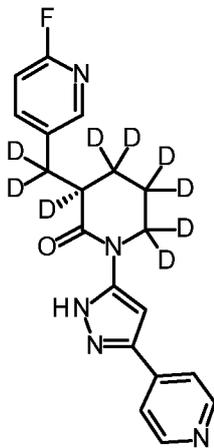
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-49-a	I-49-b	I-50	I-51
			
I-51-a	I-51-b	I-52	I-53
			
I-54	I-54-a	I-54-b	I-55

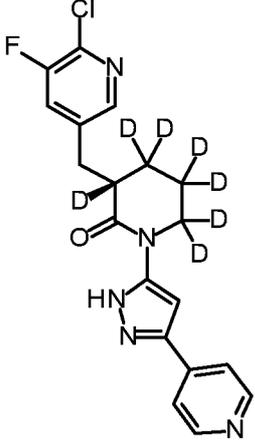
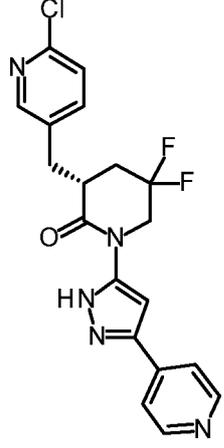
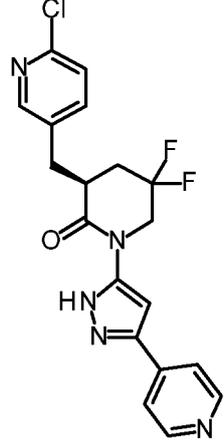
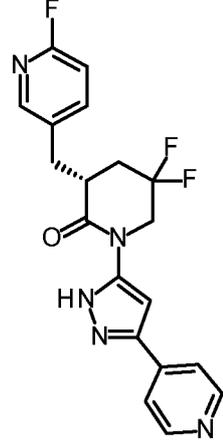
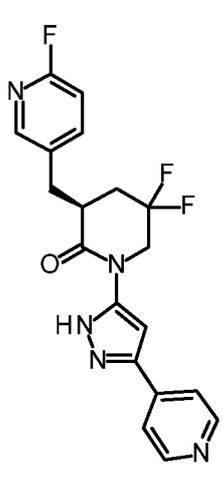
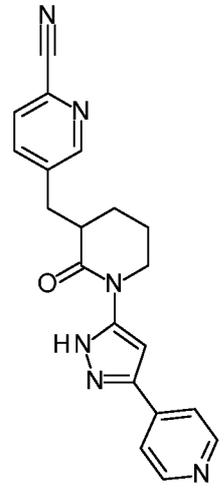
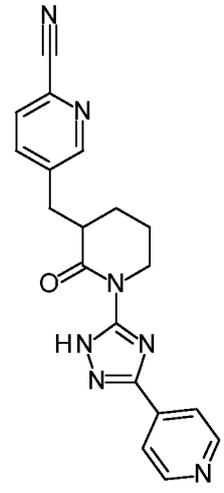
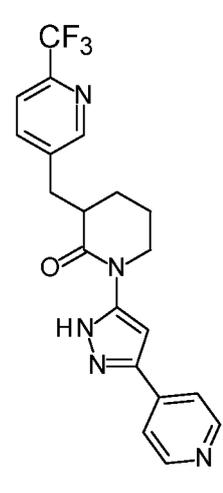
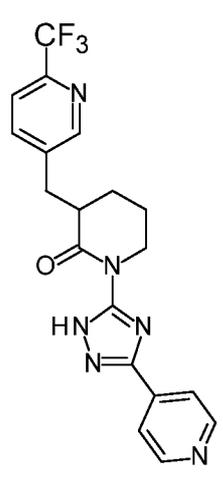
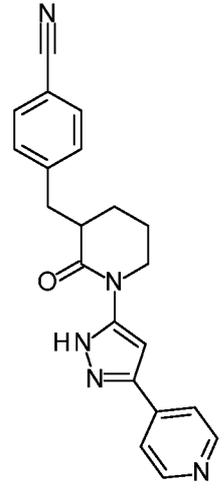
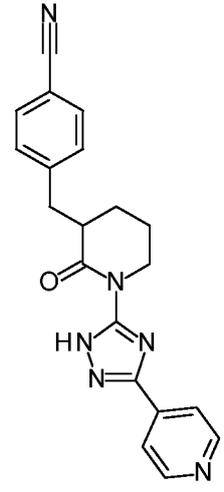
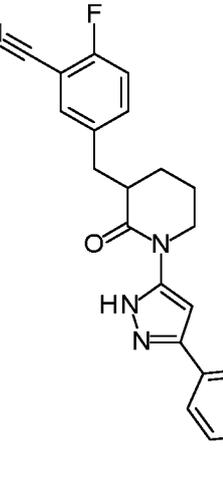
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-55-a	I-55-b	I-56	I-79
			
I-58	I-59	I-60	I-60-a
			
I-60-b	I-61	I-61-a	I-62

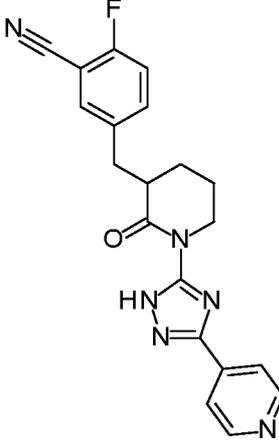
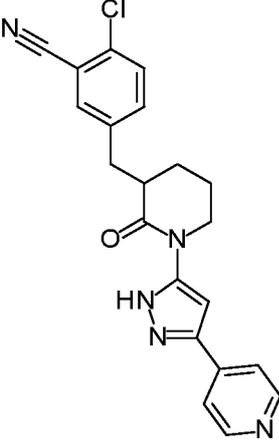
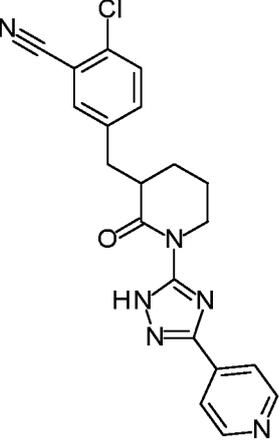
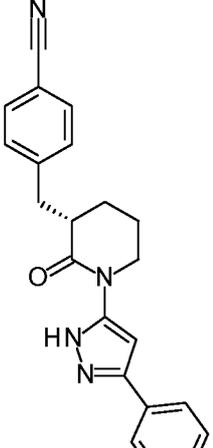
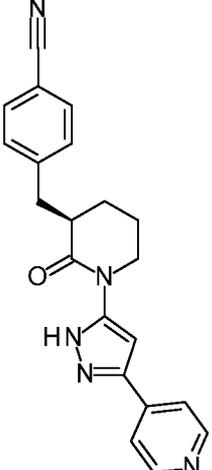
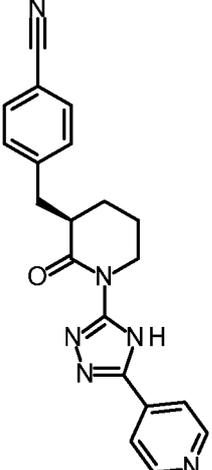
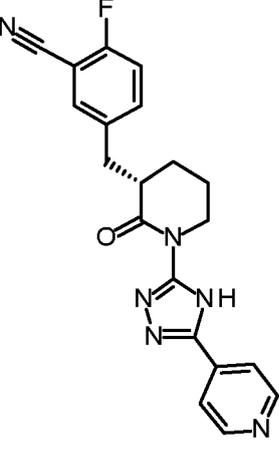
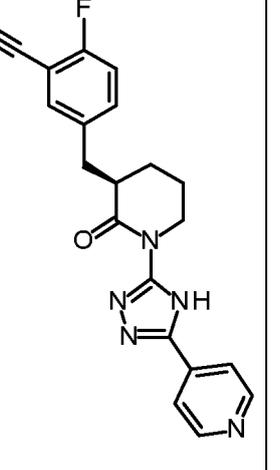
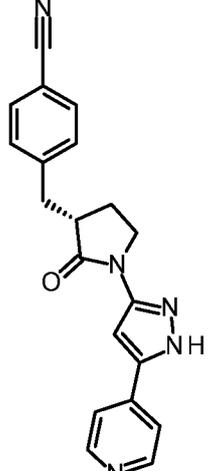
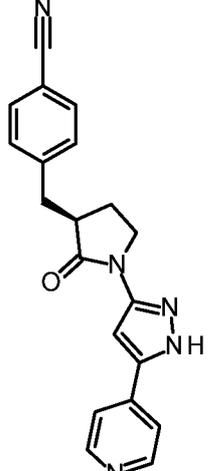
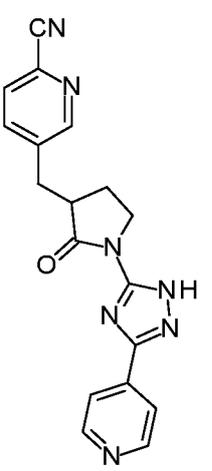
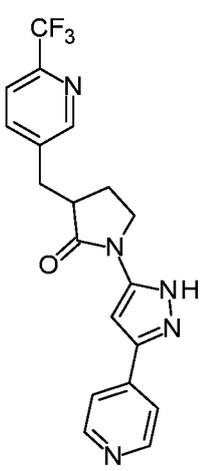
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-63	I-64	I-65	I-65-a
			
I-65-b	I-66	I-66-a	I-66-b
			
I-67	I-67-a	I-67-b	I-68

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-69-a	I-69-b	I-70	I-71-a
			
I-71-b	I-72-a	I-72-b	I-73-a
			
I-73-b	I-74-a	I-74-b	I-75-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-75-b	I-76-a	I-77-a	I-78-a
			
I-78-b	I-79-a	I-79-b	I-80-a
			
I-80-b	I-81-a	I-81-b	I-82-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-82-b	I-83-a	I-83-b	I-84-a
			
I-85-a	I-86-a	I-86-b	I-87-a
			
I-87-b	I-88-a	I-89-a	I-90-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-91-a	I-92-a	I-92-b	I-93-a
			
I-93-b	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100

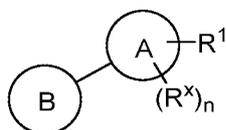
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-101	I-102	I-103	I-104-a
			
I-104-b	I-105-b	I-106-a	I-106-b
			
I-107-a	I-107-b	I-111	I-112

Структура	Структура	Структура	Структура
I-113-a	I-113-b	I-114	I-115
I-116	I-118	I-119-a	I-119-b

или его фармацевтически приемлемая соль.

[000163] В некоторых аспектах данного изобретения предложено соединение формулы в соответствии со следующими вариантами реализации:

[000164] Вариант реализации 1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

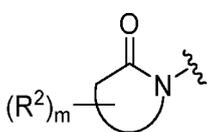
кольцо А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

10 R¹ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего

1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^x независимо выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

кольцо В представляет собой насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо,

имеющее структуру  и необязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; или:

две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $N(R)_2$, OR или $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 ;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного карбоциклического кольца, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из кислорода, азота и серы, или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

m равен 0, 1 или 2; и

5 n равен 0, 1 или 2.

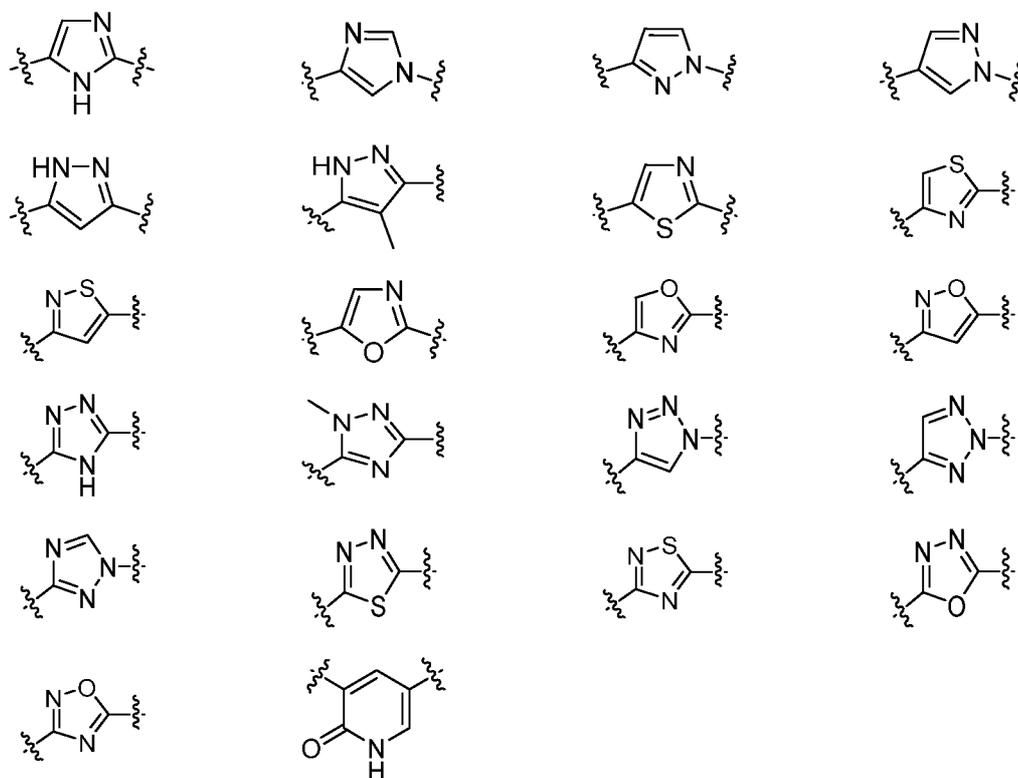
[000165] Вариант реализации 2. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота.

10 **[000166]** Вариант реализации 3. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000167] Вариант реализации 4. Соединение по варианту реализации 3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

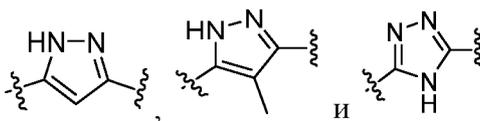
15 **[000168]** Вариант реализации 5. Соединение по варианту реализации 3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000169] Вариант реализации 6. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из



[000170] Вариант реализации 7. Соединение по варианту реализации 6,

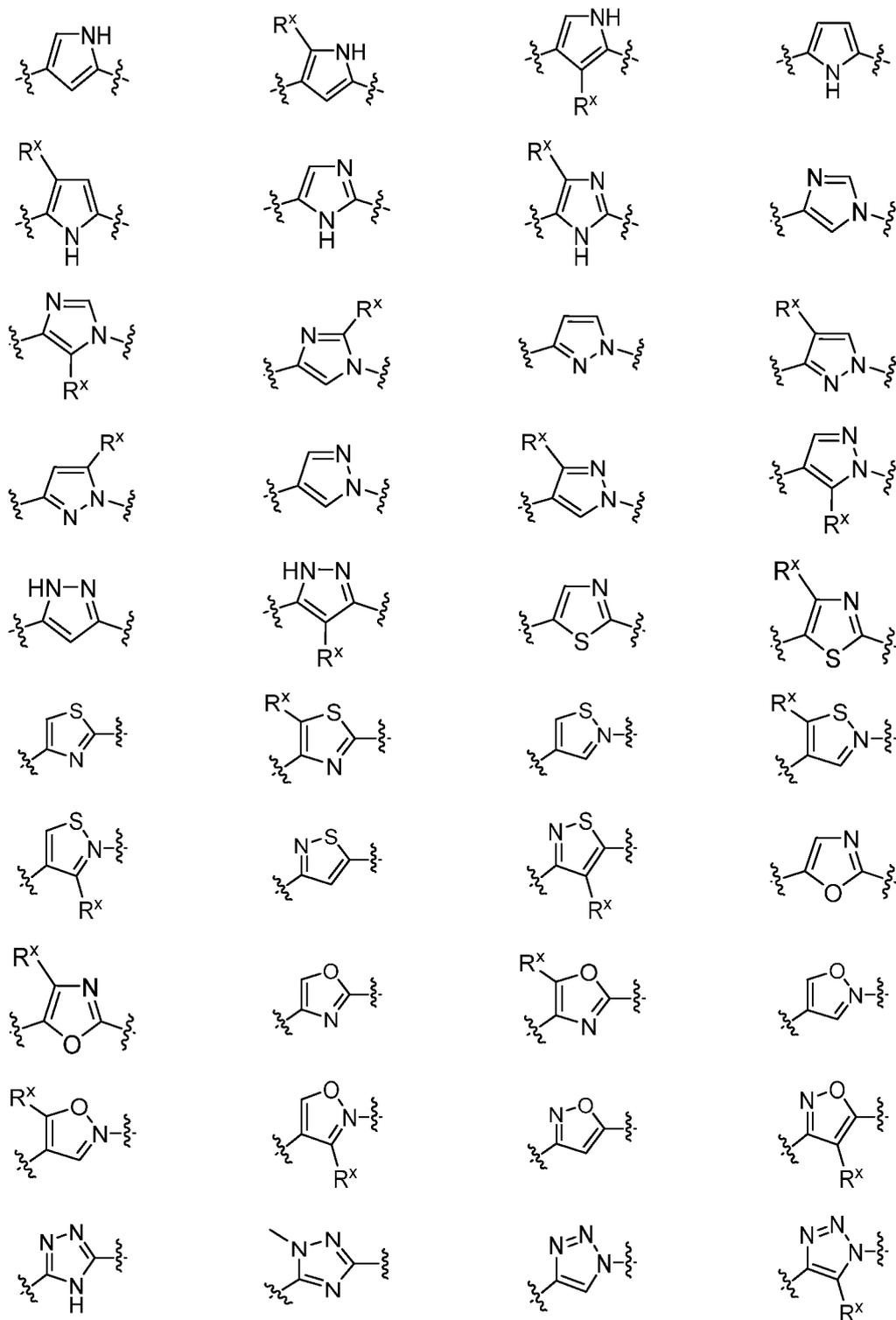
отличающееся тем, что кольцо А выбрано из

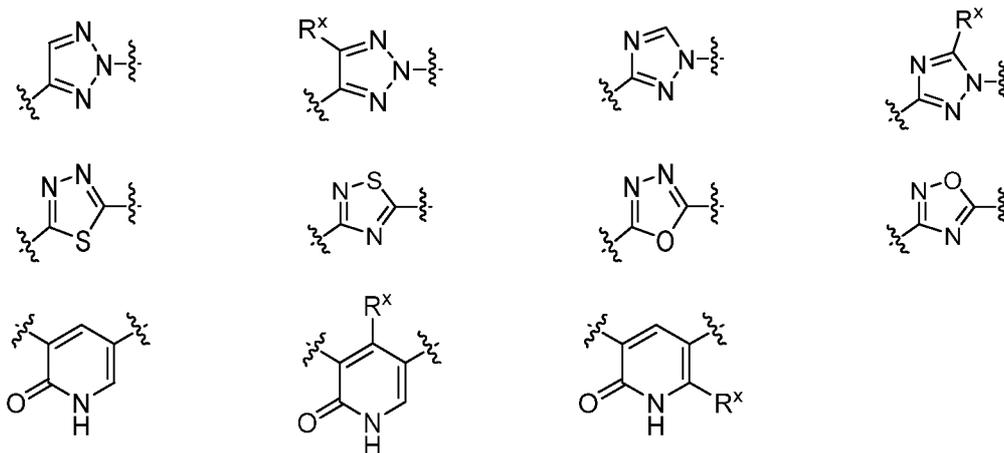


[000171] Вариант реализации 8. Соединение по варианту реализации 1,

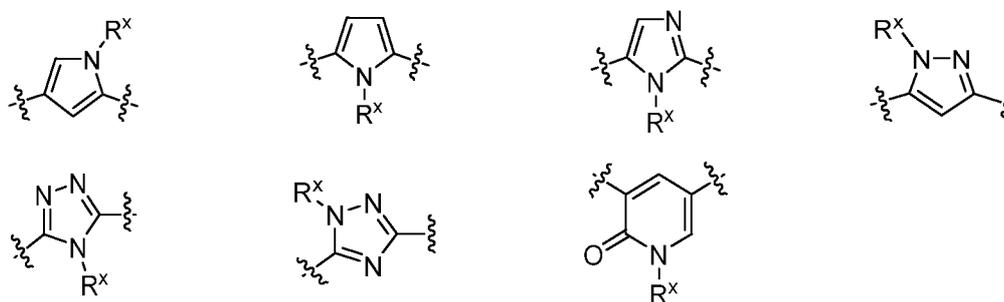
отличающееся тем, что кольцо А выбрано из

5



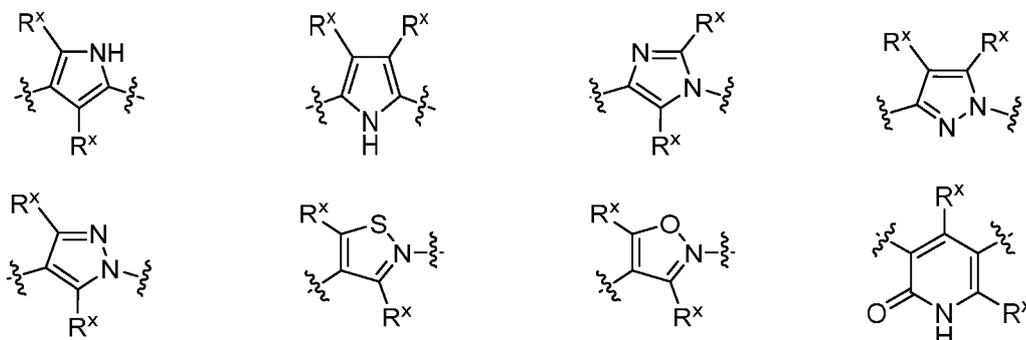


[000172] Вариант реализации 9. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из

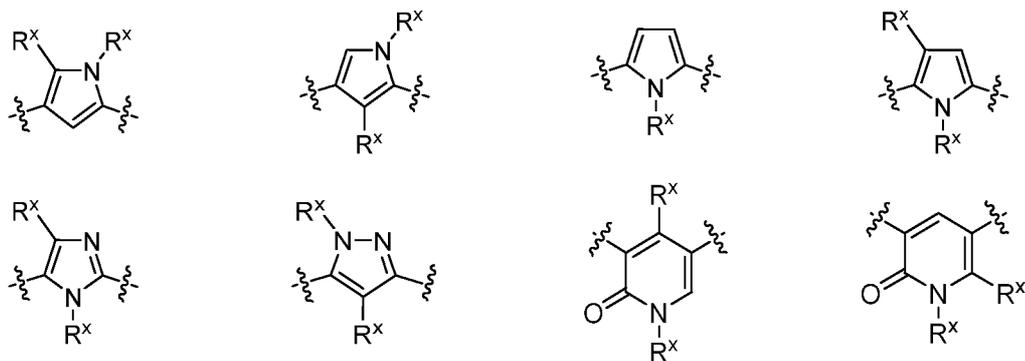


где R^x представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₄ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000173] Вариант реализации 10. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из



[000174] Вариант реализации 11. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из



где:

R^x у атома азота выбран из необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; и

R^x у атома углерода выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

15 **[000175]** Вариант реализации 12. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой галоген.

[000176] Вариант реализации 13. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой циано.

20 **[000177]** Вариант реализации 14. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой OR.

[000178] Вариант реализации 15. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой SR.

[000179] Вариант реализации 16. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой $N(R)_2$.

25 **[000180]** Вариант реализации 17. Соединение по любому из вариантов реализации 14-16, отличающееся тем, что R выбран из водорода и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы.

[000181] Вариант реализации 18. Соединение по варианту реализации 17, отличающееся тем, что R выбран из водорода и необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы.

[000182] Вариант реализации 19. Соединение по любому из вариантов реализации 14, 17 и 18, отличающееся тем, что R^x представляет собой OH, OCH₃ и OCH₂CH₃.

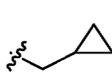
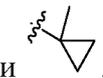
[000183] Вариант реализации 20. Соединение по любому из вариантов реализации 15, 17 и 18, отличающееся тем, что R^x представляет собой SH, SCH₃ и SCH₂CH₃.

[000184] Вариант реализации 21. Соединение по любому из вариантов реализации 16-18, отличающееся тем, что R^x выбран из NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂ и N(CH₂CH₃)₂.

[000185] Вариант реализации 22. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что R^x представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую группу.

[000186] Вариант реализации 23. Соединение по варианту реализации 22, отличающееся тем, что R^x представляет собой необязательно замещенную C₃₋₄ алифатическую группу.

[000187] Вариант реализации 24. Соединение по варианту реализации 23,

отличающееся тем, что R^x выбран из *трет*-бутила, ,  и .

[000188] Вариант реализации 25. Соединение по варианту реализации 22, отличающееся тем, что R^x представляет собой C₁₋₄ алифатическую группу, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, -(CH₂)₀₋₄R^o, -(CH₂)₀₋₄OR^o, -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂, -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o и -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂.

[000189] Вариант реализации 26. Соединение по варианту реализации 25, отличающееся тем, что R^o выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5-6-членного гетероарильного кольца), 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или: два независимых случая R^o вместе с их промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[000190] Вариант реализации 27. Соединение по варианту реализации 22, отличающееся тем, что R^x представляет собой C₁₋₄ алифатическую группу, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, -R^o, -OR^o, -N(R^o)₂, -C(O)OR^o и -C(O)NR^o₂.

[000191] Вариант реализации 28. Соединение по варианту реализации 22, отличающееся тем, что R^x представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном.

5 **[000192]** Вариант реализации 29. Соединение по варианту реализации 28, отличающееся тем, что R^x выбран из $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ и CH_2F .

[000193] Вариант реализации 30. Соединение по варианту реализации 22, отличающееся тем, что R^x выбран из $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$ и $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$.

10 **[000194]** Вариант реализации 31. Соединение по варианту реализации 30, отличающееся тем, что R^x выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$ и $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

15 **[000195]** Вариант реализации 32. Соединение по любому из вариантов реализации 1-31, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

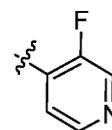
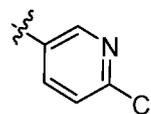
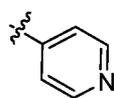
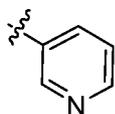
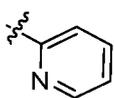
[000196] Вариант реализации 33. Соединение по варианту реализации 32, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

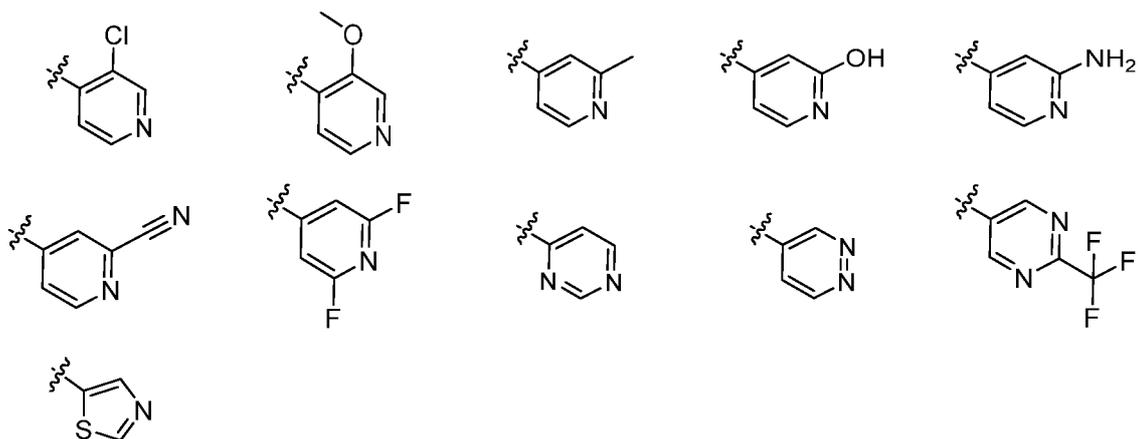
20 **[000197]** Вариант реализации 34. Соединение по варианту реализации 33, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

25 **[000198]** Вариант реализации 35. Соединение по варианту реализации 32, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота.

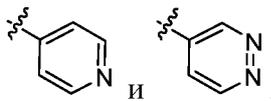
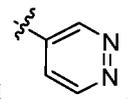
[000199] Вариант реализации 36. Соединение по варианту реализации 35, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота.

30 **[000200]** Вариант реализации 37. Соединение по варианту реализации 32, отличающееся тем, что R^1 выбран из

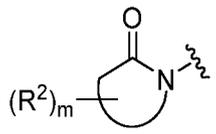




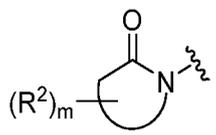
[000201] Вариант реализации 38. Соединение по варианту реализации 37,

отличающееся тем, что R^1 выбран из  и .

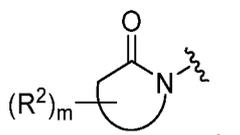
[000202] Вариант реализации 39. Соединение по любому из вариантов реализации 1-38, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой насыщенное 5-членное

5 гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и обязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

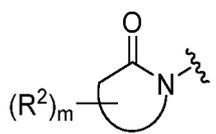
[000203] Вариант реализации 40. Соединение по любому из вариантов реализации 1-38, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой насыщенное 6-членное

10 гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и обязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

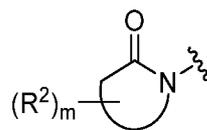
[000204] Вариант реализации 41. Соединение по варианту реализации 40, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой насыщенное 6-членное

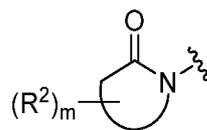
15 гетероциклическое кольцо, имеющее структуру , причем кольцо В дополнительно содержит одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

[000205] Вариант реализации 42. Соединение по любому из вариантов реализации 1-38, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой насыщенное 7-членное

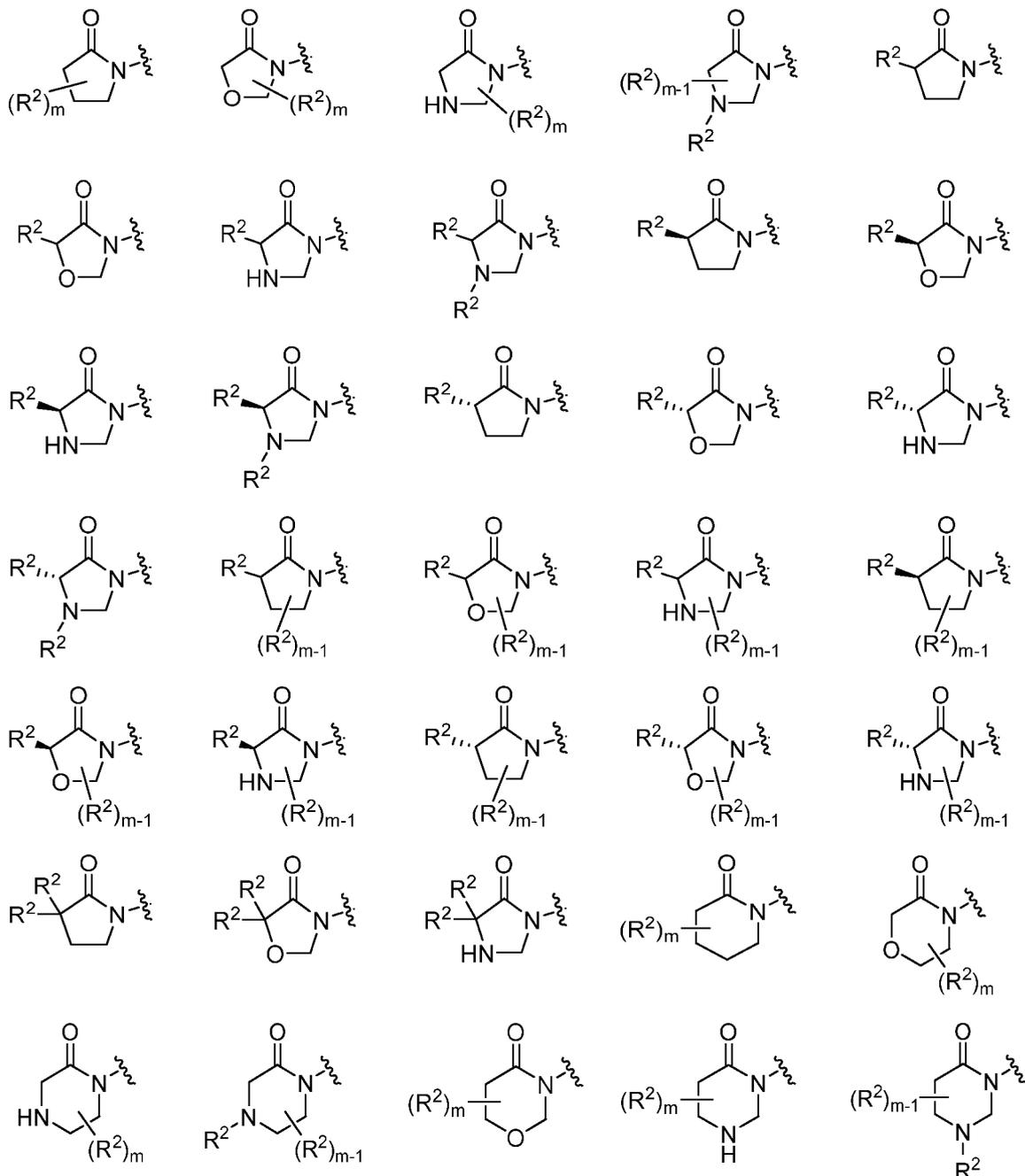
гетероциклическое кольцо, имеющее структуру  и обязательно содержащее одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

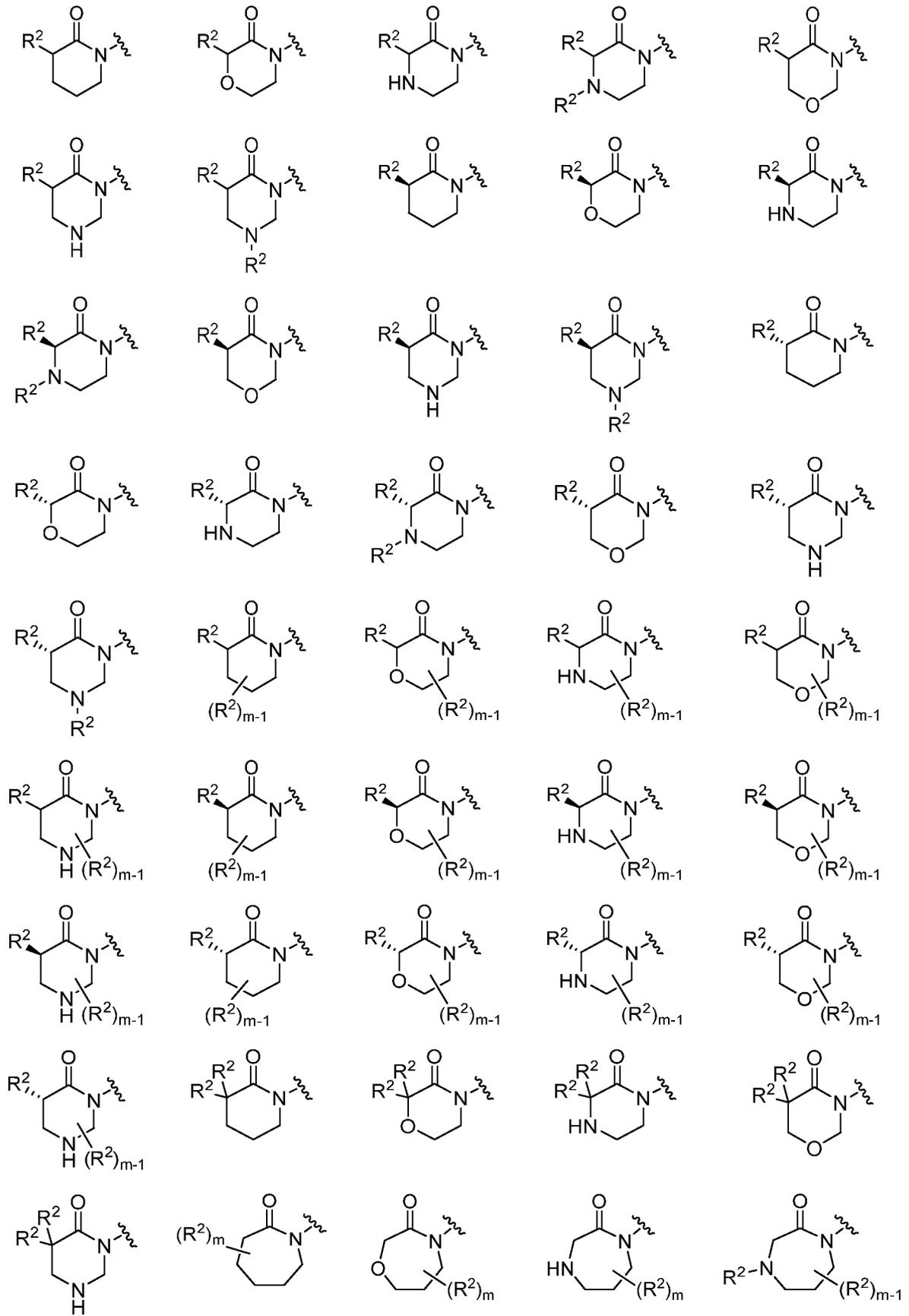
[000206] Вариант реализации 43. Соединение по варианту реализации 42, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой насыщенное 7-членное

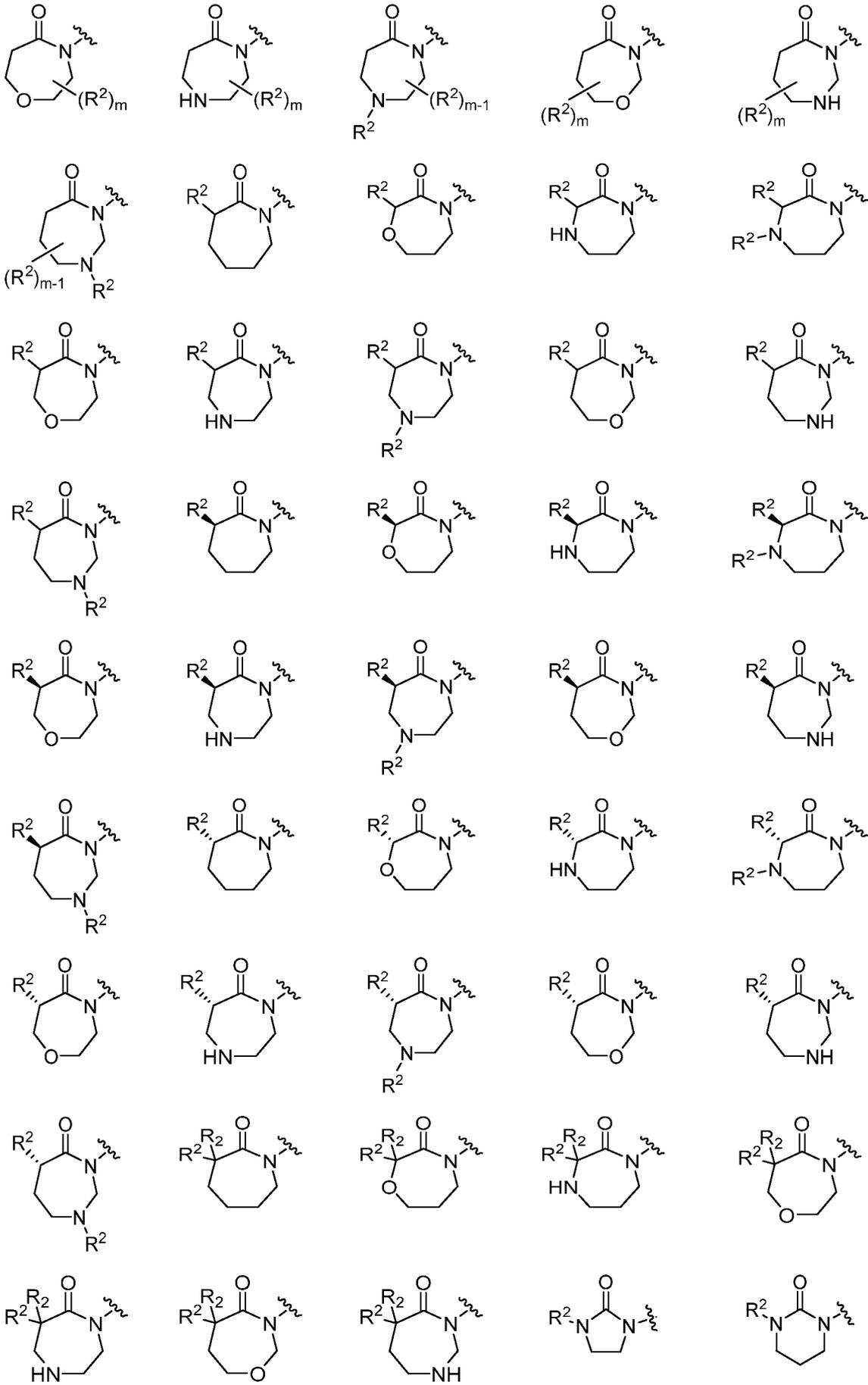


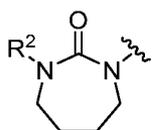
гетероциклическое кольцо, имеющее структуру , причем кольцо В дополнительно содержит одну дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$.

5 [000207] Вариант реализации 44. Соединение по любому из вариантов реализации 1-38, отличающееся тем, что кольцо В выбрано из

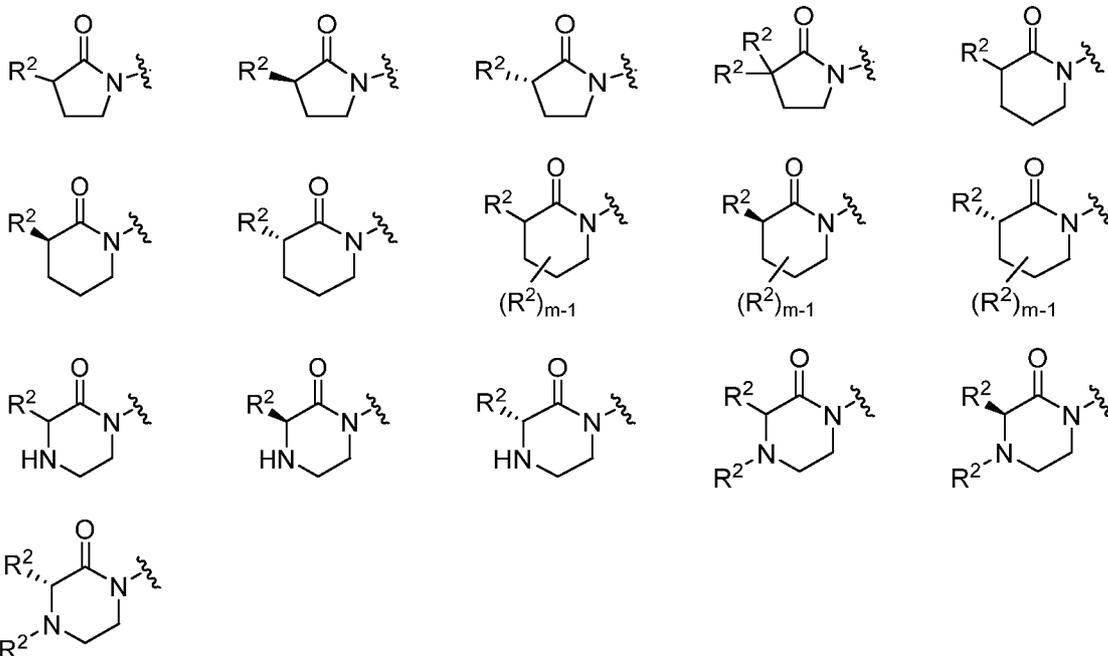








[000208] Вариант реализации 45. Соединение по варианту реализации 44, отличающееся тем, что кольцо В выбрано из



[000209] Вариант реализации 46. Соединение по любому из вариантов реализации 1-45, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-(C_{1-2} \text{ алифатическая группа})R^3$.

5 **[000210]** Вариант реализации 47. Соединение по варианту реализации 46, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH_2R^3$.

[000211] Вариант реализации 48. Соединение по варианту реализации 46, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH(CH_3)R^3$.

10 **[000212]** Вариант реализации 49. Соединение по варианту реализации 46, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH_2CH_2R^3$.

[000213] Вариант реализации 50. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил.

15 **[000214]** Вариант реализации 51. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

20 **[000215]** Вариант реализации 52. Соединение по варианту реализации 51, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

- [000216] Вариант реализации 53. Соединение по варианту реализации 51 или 52, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тиофенила, пиразолила и имидазолила.
- 5 [000217] Вариант реализации 54. Соединение по варианту реализации 51, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота.
- [000218] Вариант реализации 55. Соединение по варианту реализации 54, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота.
- 10 [000219] Вариант реализации 56. Соединение по варианту реализации 55, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиридинила или пиримидинила.
- [000220] Вариант реализации 57. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное
15 бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо.
- [000221] Вариант реализации 58. Соединение по варианту реализации 57, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное
20 бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо.
- [000222] Вариант реализации 59. Соединение по варианту реализации 58, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-инденил.
- [000223] Вариант реализации 60. Соединение по варианту реализации 57,
25 отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное карбоциклическое кольцо.
- [000224] Вариант реализации 61. Соединение по варианту реализации 60, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенную группу,
30 выбранную из 1,2,3,4-тетрагидронафталинила или нафталинила.
- [000225] Вариант реализации 62. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000226] Вариант реализации 63. Соединение по варианту реализации 62, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

5 **[000227]** Вариант реализации 64. Соединение по варианту реализации 62, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

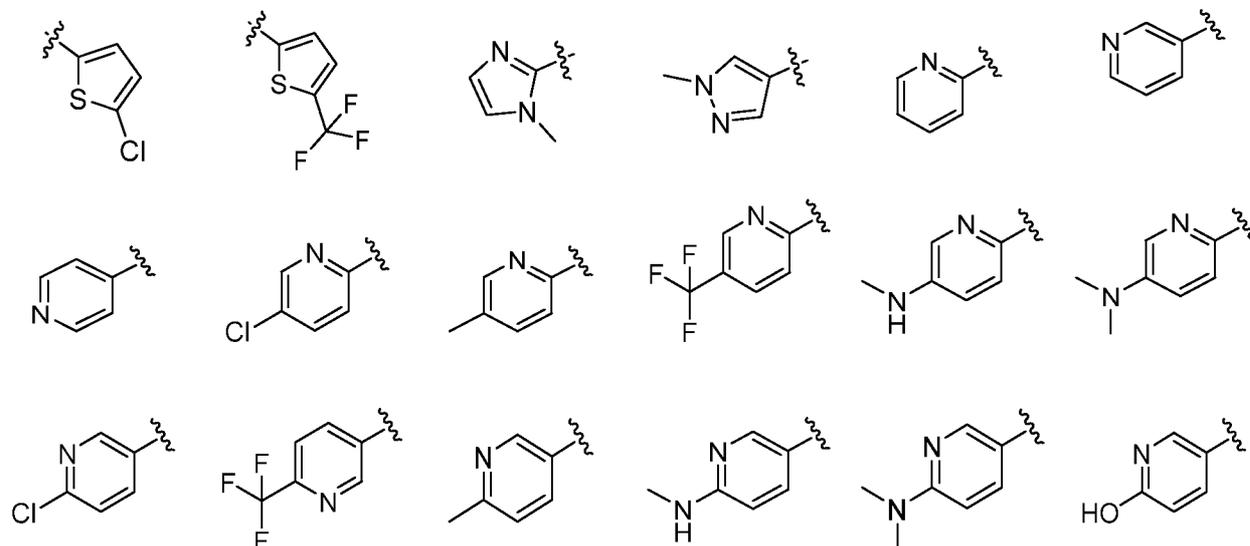
10 **[000228]** Вариант реализации 65. Соединение по варианту реализации 64, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из хроманила, изохроманила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила и 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онила.

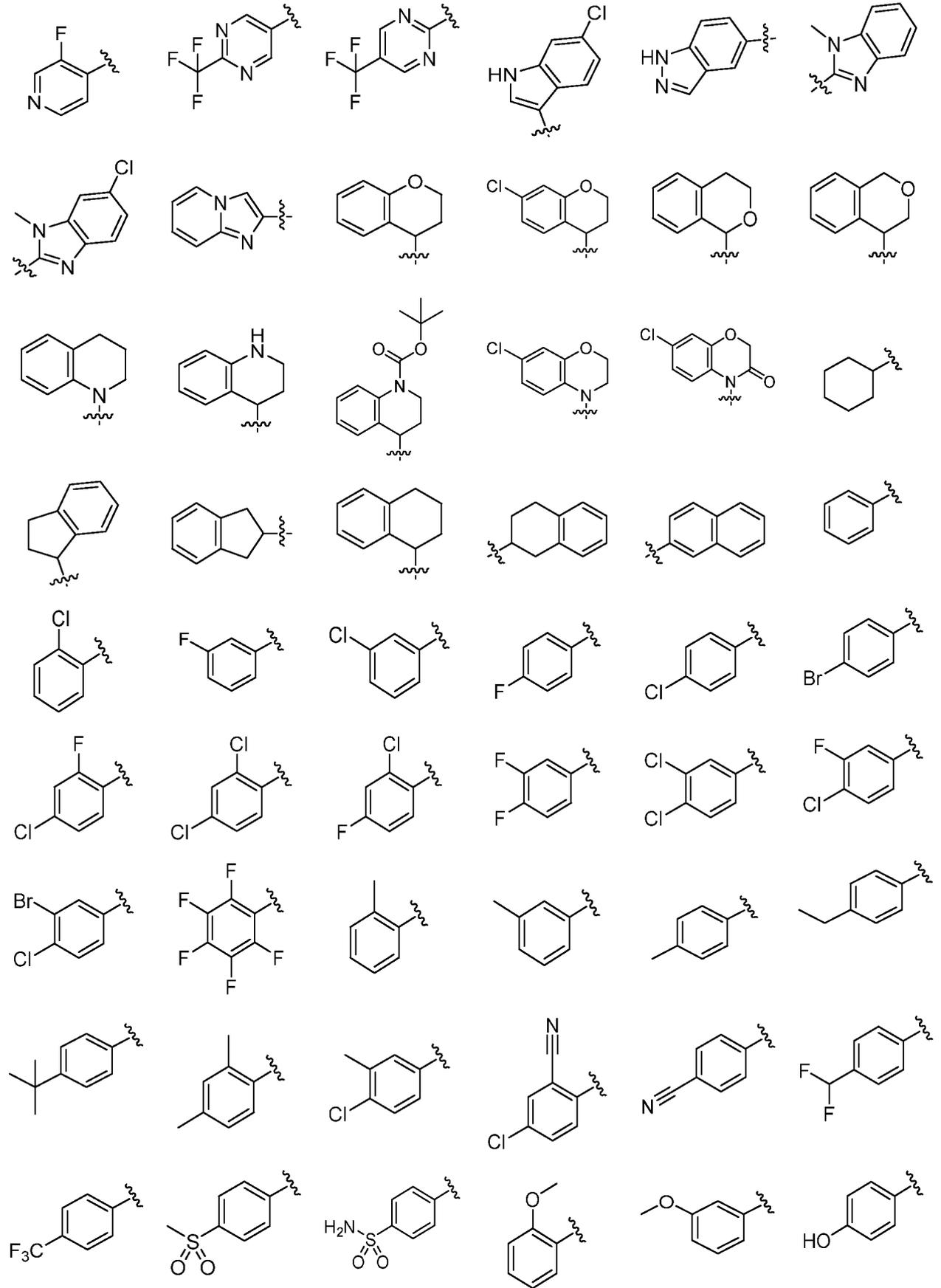
15 **[000229]** Вариант реализации 66. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

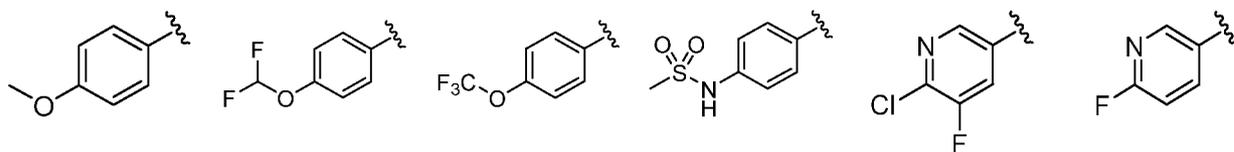
20 **[000230]** Вариант реализации 67. Соединение по варианту реализации 66, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[000231] Вариант реализации 68. Соединение по варианту реализации 66 или 67, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из индолила, бензопиразолила, бензимидазолила и имидазо[1,2-a]пиридинила.

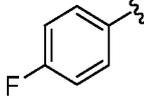
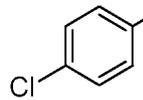
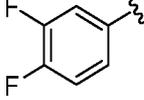
25 **[000232]** Вариант реализации 69. Соединение по любому из вариантов реализации 1-49, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из

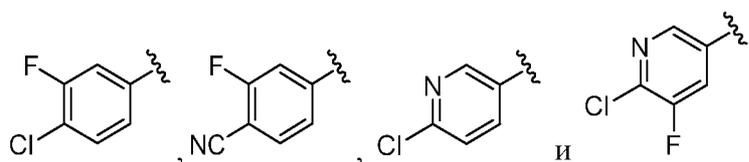




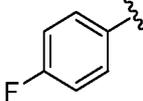
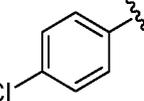
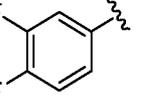
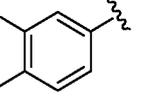


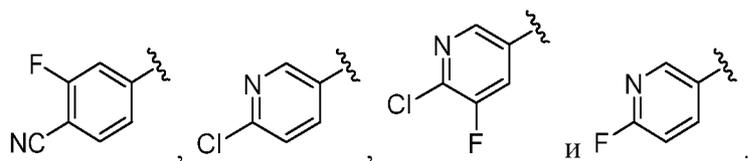
[000233] Вариант реализации 70. Соединение по варианту реализации 69,

отличающееся тем, что R^3 выбран из , , ,

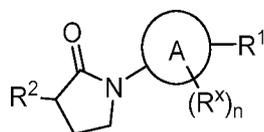


[000234] Вариант реализации 70а. Соединение по варианту реализации 69,

5 отличающееся тем, что R^3 выбран из , , , ,



[000235] Вариант реализации 71. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

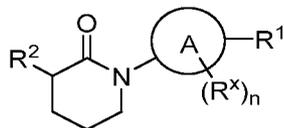


10

I-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

[000236] Вариант реализации 72. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

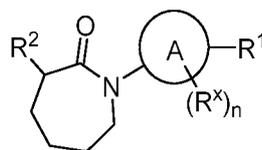


15

I-b

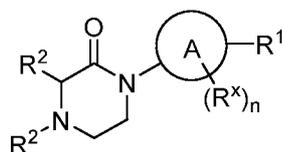
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000237] Вариант реализации 73. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

**I-c**

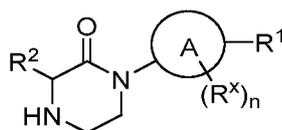
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000238] Вариант реализации 74. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

**I-d**

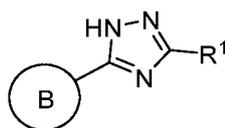
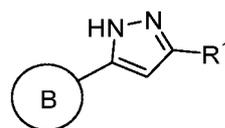
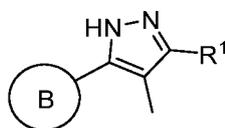
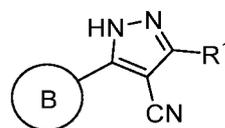
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000239] Вариант реализации 75. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

**I-e**

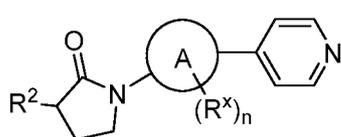
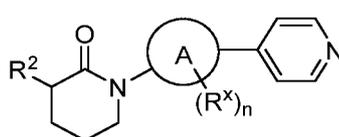
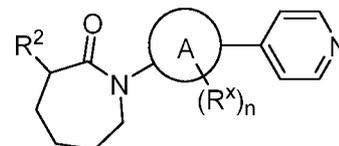
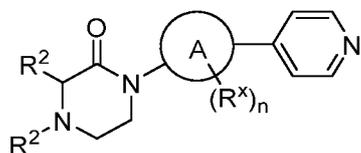
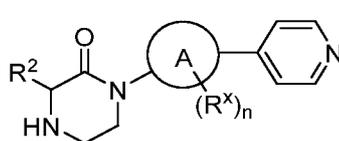
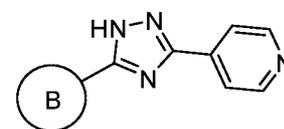
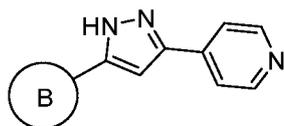
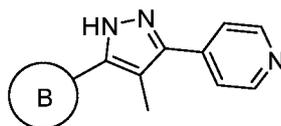
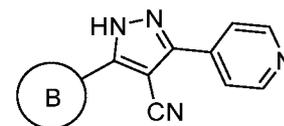
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000240] Вариант реализации 76. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:

**I-f****I-g****I-h****I-i**

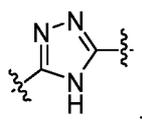
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000241] Вариант реализации 77. Соединение по варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:

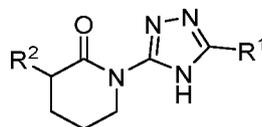
**I-a-i****I-b-i****I-c-i****I-d-i****I-e-i****I-f-i****I-g-i****I-h-i****I-i-i**

или его фармацевтически приемлемая соль.

[000242] Вариант реализации 77a. Соединение по любому из вариантов реализации 1, 3, 5, 6, 7, 8, 32, 35, 36, 37, 38, 40, 44, 45, 46, 47, 51, 54, 55, 56, 69, 70a и 72, отличающееся

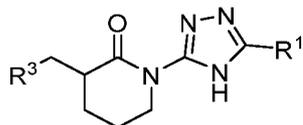
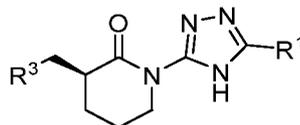
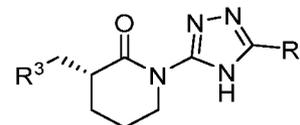
тем, что кольцо А представляет собой .

5 **[000243]** Вариант реализации 77b. Соединение по варианту реализации 77a, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

**I-b-ii**

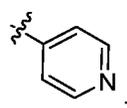
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 **[000244]** Вариант реализации 77c. Соединение по варианту реализации 77b, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из

**I-j****I-j-i****I-j-ii**

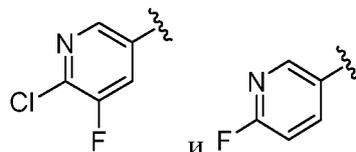
или его фармацевтически приемлемая соль.

[000245] Вариант реализации 77d. Соединение по варианту реализации 77c,

отличающееся тем, что R¹ представляет собой .

[000246] Вариант реализации 77e. Соединение по варианту реализации 77d, отличающееся тем, что R³ представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

[000247] Вариант реализации 77f. Соединение по варианту реализации 77e,

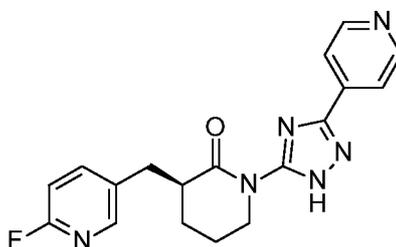


отличающееся тем, что R³ выбран из

и F

5

[000248] Вариант реализации 77g. Соединение по любому из вариантов реализации 1, 77a, 77b, 77c, 77d, 77e или 77f, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

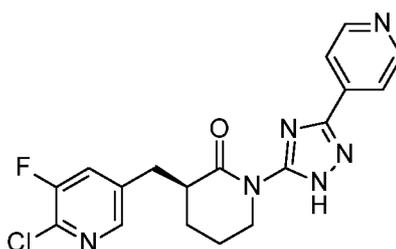


I-23-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

[000249] Вариант реализации 77h. Соединение по любому из вариантов реализации 1, 77a, 77b, 77c, 77d, 77e или 77f, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

15



I-24-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

20 **[000250]** Вариант реализации 78. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-77h и фармацевтически приемлемый носитель.

[000251] Вариант реализации 79. Способ, включающий стадию:

введения соединения по любому из вариантов реализации 1-77h субъекту, который (i) имеет патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией, или (ii) имеет риск развития патологического состояния, характеризующегося аксональной дегенерацией.

5 **[000252]** Вариант реализации 80. Способ лечения или предотвращения аксональной дегенерации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов реализации 1-77h.

[000253] Вариант реализации 81. Способ ингибирования SARM1, включающий приведение в контакт биологического образца с соединением по любому из вариантов
10 реализации 1-77h.

Композиции

[000254] В некоторых вариантах реализации соединение формулы I может быть представлено в композиции, например, в комбинации (например, в смеси) с одним или
15 более другими компонентами.

[000255] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены композиции, которые содержат и/или доставляют соединение формулы I или его активный метаболит, например, при приведении в контакт или при введении иным способом в систему или среду, например, указанная система или среда может включать
20 активность NAD-азы SARM1; в некоторых вариантах реализации введение такой композиции в систему или среду обеспечивает ингибирование активности SARM1, как описано в данном документе.

[000256] В некоторых вариантах реализации предложенная композиция, описанная в данном документе, может представлять собой фармацевтическую композицию в том
25 отношении, что она содержит активный агент и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; в некоторых таких вариантах реализации предложенная фармацевтическая композиция содержит и/или доставляет соединение формулы I или его активный метаболит в соответствующую систему или среду (например, субъекту, нуждающемуся в этом), как описано в данном документе.

30 **[000257]** В некоторых вариантах реализации одно или более соединений формулы I предложены и/или использованы в форме фармацевтически приемлемой соли.

[000258] Среди прочего, в данном изобретении предложены композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Количество
35 соединения в предложенных композициях является таким, что оно является эффективным

для измеримого ингибирования аксональной дегенерации в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение или композиция составлены для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. Соединения и композиции согласно способам данного изобретения могут быть введены с применением
5 любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или ослабления тяжести какого-либо заболевания или расстройства, описанного в данном документе. Предложенные соединения предпочтительно составлены в единичную лекарственную форму для простоты введения и единообразия доз. Выражение «единичная лекарственная форма» в данном контексте относится к физически отдельной единице
10 агента, соответствующей пациенту, подлежащему лечению. Однако следует понимать, что общая суточная доза предложенных соединений и композиций будет определена лечащим врачом на основании обоснованного врачебного решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма варьируется от субъекта к субъекту в зависимости от различных факторов, включая расстройство, подлежащее
15 лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию и способ ее введения; биологический вид, возраст, массу тела, пол и рацион пациента; общее состояние субъекта; время введения; скорость экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные препараты, используемые в комбинации или одновременно с конкретным
20 используемым соединением, и т.п.

[000259] Предложенные композиции можно вводить перорально, парентерально, посредством ингаляции или назального спрея, местно (например, в форме порошков, мазей или капель), ректально, трансбуккальной, внутривагинально, интраперитонеально, интрацистернально или через имплантированный резервуар, в зависимости от тяжести
25 патологического состояния, подлежащего лечению. Предпочтительно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вводят перорально или парентерально в размерах доз от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и массы субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения требуемого терапевтического эффекта.

[000260] Термин «парентеральный» в данном контексте включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутripеченочный, внутриочаговый и
30 внутричерепной способ введения инъекций или инфузий. Стерильные инъекционные формы предложенных композиций могут представлять собой водные или масляные
35 суспензии. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с технологиями,

известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые можно использовать, – вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

[000261] Для этой цели можно использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются пригодными в производстве препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных формах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие агенты, обычно используемые при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для составления лекарственных форм также можно использовать другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгирующие агенты или добавки для улучшения биодоступности, которые обычно используют в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[000262] Композиции для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или посредством введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

[000263] Для продления действия предложенного соединения зачастую целесообразно замедлить абсорбцию этого соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. В таком случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию соединения, введенного парентерально, обеспечивают растворением или суспендированием указанного соединения в масляном

носителе. Формы депо для инъекций получают формированием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру, а также от природы конкретного используемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения соединения.

5 Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[000264] Фармацевтически приемлемые композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального
10 введения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, и это является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например,
15 смазывающие вещества и другие таблетлирующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. При необходимости перорального применения водных суспензий, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавлять некоторые подсластители, вкусовые добавки или окрашивающие агенты.

20 **[000265]** Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как
25 крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e)
30 ингибиторами растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и/или i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их
35 смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также

содержать буферные агенты. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

5 **[000266]** Твердые композиции подобного типа могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные вещества как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия (т.е. буферные агенты) и другие покрытия, 10 хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать контрастные агенты и могут также иметь такой состав, что активный ингредиент(ы) высвобождается только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

15 **[000267]** Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваясь ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты 20 и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей, оливковое масло, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального 25 введения могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[000268] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, описанные в данном документе, можно вводить в форме суппозиториев для ректального или 30 вагинального введения. Они могут быть получены смешиванием соединений по данному изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела (например, при ректальной или вагинальной температуре) и, следовательно, плавятся в полости прямой кишки или влагалища, высвобождая активное

соединение. Такие материалы включают масло какао, воск для суппозиториев (например, пчелиный воск) и полиэтиленгликоли.

[000269] Фармацевтически приемлемые композиции, описанные в данном документе, также можно вводить местно, особенно если цель лечения включает области или органы, легко доступные при местном нанесении, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Местное применение для нижней части кишечного тракта можно осуществлять с помощью лекарственной формы ректальных суппозиториев (см. выше) или с помощью подходящей лекарственной формы клизмы.

[000270] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения предложенного соединения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут быть необходимы. Офтальмологические лекарственные формы, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, данное изобретение подразумевает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Также можно использовать усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо посредством обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[000271] Предложенные фармацевтически приемлемые композиции для местного применения могут быть составлены в виде пригодной мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваясь ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовые соединения, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде пригодного лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, не ограничиваясь ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воски на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[000272] Предложенные фармацевтически приемлемые композиции для офтальмологического применения могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН, с консервантом или без консерванта, такого как хлорид бензалкония. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции для офтальмологического применения могут быть составлены в форме мази, например, в петролатуме.

[000273] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно также вводить в форме назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, хорошо известными в области составления фармацевтических композиций, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других пригодных консервантов, усилителей абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[000274] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению составлены в лекарственные формы для перорального введения.

Идентификация и/или характеристика соединений и/или композиций

[000275] В данном изобретении, среди прочего, предложены различные технологии идентификации и/или характеристики соединений и/или композиций, описанных в данном документе. Например, в данном изобретении предложены различные анализы для оценки ингибирующей активности SARM1 и, в частности, для оценки ингибирующей активности SARM1.

[000276] В некоторых вариантах реализации характеристики одного или более рассматриваемых соединений или композиций в анализе, описанном в данном документе, сравнивают с характеристиками соответствующего эталона. Например, в некоторых вариантах реализации эталоном может быть отсутствие соответствующего соединения или композиции. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации эталоном может быть присутствие альтернативного соединения или композиции, например, указанное альтернативное соединение или композиции имеет известные характеристики (например, в качестве положительного контроля или отрицательного контроля, как известно в данной области техники) в соответствующем анализе. В некоторых вариантах реализации эталоном может быть альтернативный, но сопоставимый набор условий (например, температуры, рН, концентрации соли и т.д.). В некоторых

вариантах реализации эталоном может быть характеристика соединения или композиции по отношению к варианту SARM1.

[000277] Кроме того, альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации характеристика одного или более рассматриваемых соединений или композиций в анализе, описанном в данном документе, может быть оценена в присутствии соответствующего эталонного соединения или композиции, например, чтобы определить способность соединения или композиции конкурировать с эталоном.

[000278] В некоторых вариантах реализации в конкретном анализе и/или по сравнению с одним и тем же эталоном можно анализировать множество рассматриваемых соединений или композиций. В некоторых вариантах реализации такое множество соединений или композиций может представлять собой или включать группу соединений или композиций, которые считаются «библиотекой», поскольку множество ее членов имеют один или более общих признаков (например, структурных элементов, тождественность источника, синтетических аналогов и т.д.).

[000279] Некоторые иллюстративные анализы, которые могут быть пригодны при практическом осуществлении данного изобретения, представлены на примерах ниже в разделе «Примеры». Специалистам в данной области техники при прочтении данного описания станет понятно, что пригодные или релевантные системы для идентификации и/или характеристики соединений и/или композиций по данному изобретению не ограничены теми, которые включены в примеры или иным образом рассмотрены ниже.

[000280] В некоторых вариантах реализации соединений и/или композиции могут быть идентифицированы и/или охарактеризованы по одной или более активностям или характеристикам, таким как, например: промотирование аксональной целостности, цитоскелетной стабильности и/или нейронного выживания. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 ингибируют катаболизм NAD⁺ под действием SARM1. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 замедляют скорость катаболизма NAD⁺.

[000281] В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 снижают или ингибируют связывание NAD⁺ под действием SARM1. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 связываются с SARM1 в кармане, содержащем один или более каталитических остатков (например, каталитическую расселину SARM1). Примеры таких каталитических остатков включают глутаминовую кислоту в положении 642 (E642).

[000282] В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 разрушают и/или препятствуют мультимеризации домена TIR1 SARM1. В некоторых

вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 нарушают мультимеризацию доменов SAM. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 нарушают каскад аксональной передачи сигналов, что приводит к истощению NAD⁺.

[000283] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены анализы, пригодные для идентификации и/или характеристики одной или более активностей и/или характеристик рассматриваемого соединения и/или композиции. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены *in vitro*, клеточные и/или *in vivo* системы для оценки одной или более таких активностей и/или характеристик.

Анализ активности SARM1

[000284] В некоторых вариантах реализации способ идентификации ингибитора SARM1 включает: а) обеспечение смеси, содержащей i) мутант или фрагмент SARM1, ii) NAD⁺ и iii) ингибитор-кандидат, причем указанный мутант или фрагмент имеет конститутивную активность; б) инкубацию смеси; в) количественное определение NAD⁺ в смеси после инкубации; и д) идентификацию ингибирующего соединения-кандидата в качестве ингибитора, если количество NAD⁺ больше, чем в контрольной смеси, которая не содержит ингибитор-кандидат.

[000285] В некоторых вариантах реализации предложены способы идентификации ингибитора SARM1, включающие: а) обеспечение смеси, содержащей i) полноразмерный SARM1, ii) NAD⁺ и iii) ингибитор-кандидат, причем полноразмерный SARM1 имеет конститутивную активность; б) инкубацию смеси; в) количественное измерение NAD⁺ и ADPR (или cADPR) в смеси после инкубации; д) определение молярного отношения NAD⁺: ADPR (или cADPR); и е) идентификацию ингибирующего соединения-кандидата в качестве ингибитора, если указанное молярное отношение больше, чем в контрольной смеси, которая не содержит ингибитор-кандидат.

[000286] В некоторых вариантах реализации предложены способы идентификации ингибитора SARM1, включающие: а) обеспечение смеси, содержащей твердую подложку, с которой связан i) полноразмерный SARM1 и по меньшей мере одна метка, ii) NAD⁺ и iii) ингибитор-кандидат; б) инкубацию смеси; в) количественное измерение NAD⁺ после инкубации; и д) идентификацию ингибирующего соединения-кандидата в качестве ингибитора SARM1, если концентрация NAD⁺ больше, чем в контрольном образце.

Анализ связывания SARM1

[000287] В некоторых вариантах реализации эффективность предложенных ингибиторов SARM1 может быть определена, например, в соответствии с анализами, описанными в WO 2018/057989, опубликованном 29 марта 2018 года, полное содержание

которого включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 могут быть введены в раствор, содержащий SARM1 или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 могут быть введены в систему *in vitro*. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 могут быть введены *in vivo*. В некоторых вариантах реализации предложенные ингибиторы SARM1 могут быть введены пациенту. В некоторых вариантах реализации ингибитор SARM1 может быть смешан с SARM1 или его фрагментом, который содержит эпитопную метку. В некоторых вариантах реализации количество связанного ингибитора SARM1 можно сравнить с количеством несвязанного ингибитора SARM1 с получением аффинности к данному ингибитору SARM1.

[000288] В некоторых вариантах реализации мутант или фрагмент SARM1 представляет собой фрагмент SAM-TIR, имеющий конститутивную активность. Фрагменты SARM1, имеющие конститутивную активность, включают, например и без ограничения, SARM1 с удаленным аутоингибирующим доменом; по меньшей мере одну точечную мутацию SARM1, которая инактивирует аутоингибирующий домен; фрагмент SARM1, содержащий домен TIR; или фрагмент SARM1, состоящий из доменов SAM и TIR. В некоторых вариантах реализации полипептид SARM1 может содержать одну или более дополнительных аминокислотных последовательностей, которые могут действовать как метки, такие как метка His, стрептавидиновая метка или их комбинация. В некоторых вариантах реализации полипептид SARM1 может содержать метку на амино-конце, на карбокси-конце или их комбинации. В некоторых вариантах реализации SARM1 или его фрагмент, содержащий эпитопную метку, можно использовать для измерения эффективности связывания предложенных ингибиторов SARM1.

25 *Очистка доменов SARM1-TIR*

[000289] В некоторых вариантах реализации домен SARM1-TIR может быть сконструирован с различными белковыми или эпитопными метками, которые могут быть пригодны, например, для очистки. В некоторых вариантах реализации данного изобретения также предложена клеточная линия NRK1-HEK293T, содержащая клетки HEK293T, трансформированные никотинамид-рибозидкиназой 1 (NRK1). В некоторых вариантах реализации клетки HEK293T трансформированы или трансфицированы последовательностью ДНК, кодирующей никотинамид-рибозидкиназу 1 (NRK1). В некоторых вариантах реализации ДНК, кодирующая NRK1, может представлять собой геномную или кДНК. В некоторых вариантах реализации клетки HEK293T стабильно или временно трансфицированы ДНК, кодирующей NRK1, из источника, экзогенного

относительно клетки-хозяина. В некоторых вариантах реализации клетки HEK293T стабильно или временно трансфицированы ДНК, кодирующей NRK1, так что указанные клетки экспрессируют NRK1 на повышенном уровне по сравнению с контрольными клетками. В некоторых вариантах реализации ДНК, кодирующая NRK1, находится под управлением одной или более экзогенных регуляторных последовательностей ДНК, таких как промотор, энхансер или их комбинация. В некоторых вариантах реализации комбинация последовательностей ДНК, кодирующих NRK1, и регуляторных последовательностей представляет собой не встречающуюся в природе комбинацию. В некоторых вариантах реализации ДНК, кодирующая NRK1, будь то геномная или кДНК, содержит вектор экспрессии, такой как вектор экспрессии FCIV. В некоторых вариантах реализации ДНК, кодирующая NRK1, получена из геномной ДНК или кДНК позвоночных или беспозвоночных видов, таких как, но не ограничиваясь ими, человек, мышь, данио или дрозофила. В некоторых конфигурациях ДНК NRK1 представляет собой ДНК NRK1 человека.

15

Области применения и использование

[000290] В данном изобретении предложены различные области применения и использования соединений и/или композиций, описанных в данном документе, например, с учетом их активности и/или характеристик, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации такое применение может включать терапевтическое и/или диагностическое применение. Альтернативно, в некоторых вариантах реализации такое применение может включать исследовательское, производственное и/или другое технологическое применение.

[000291] В одном аспекте данного изобретения предложены способы, включающие введение одного или более соединений формулы I субъекту, например, для лечения, предупреждения или снижения риска развития одного или более патологических состояний, характеризующихся аксональной дегенерацией. В некоторых таких вариантах реализации соединение формулы I представляет собой ингибитор SARM1.

[000292] Другой вариант реализации данного изобретения относится к способу ингибирования активности SARM1 у пациента, включающий стадии введения указанному пациенту предложенного соединения или композиции, содержащей указанное соединение.

[000293] Ингибирование ферментов в биологическом образце пригодно для различных целей, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких

целей включают, но не ограничиваясь ими, биологические анализы, исследования генной экспрессии и идентификацию биологических мишеней.

[000294] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к способу лечения аксональной дегенерации в биологическом образце, включающему стадию приведения в контакт указанного биологического образца с соединением или композицией формулы I. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, в качестве способа ингибирования дегенерации нейронов, полученных от субъекта. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны для подавления дегенерации нейрона или его части, выращенной *in vitro*. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны в качестве стабилизирующих агентов для повышения *in vitro* нейронального выживания.

[000295] В некоторых вариантах реализации предложенные соединения и/или композиции ингибируют активность NAD-азы SARM1. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации предложенные соединения облегчают один или более признаков нейродегенерации. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства, связанного с аксональной дегенерацией.

[000296] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для практической медицины. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для лечения, предупреждения или облегчения аксональной дегенерации (например, одного или более ее признаков или характеристик). В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для подавления аксональной дегенерации, включая аксональную дегенерацию, обусловленную уменьшением или истощением NAD⁺. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для предотвращения дегенерации аксона, удаленного от очага аксонального повреждения.

[000297] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, в качестве способа подавления дегенерации нейрона периферической нервной системы или его части. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций,

описанных в данном документе, пригодны, например, в качестве способа подавления или предупреждения дегенерации центральной нервной системы (нейрона) или его части. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений или композиций, описанных в данном документе, характеризуются тем, что при введении группе субъектов они уменьшают один или более симптомов или признаков нейродегенерации. Например, в некоторых вариантах реализации релевантный симптом или признак может быть выбран из группы, состоящей из степени, скорости и/или продолжительности нейронального нарушения.

[000298] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве образцов для биологических анализах, или в качестве терапевтических агентов по данному изобретению. Соединения, предложенные в данном изобретении, также пригодны для изучения активности SARM1 в биологических и патологических явлениях, а также для сравнительной оценки новых ингибиторов активности SARM1 *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены анализы для идентификации и/или характеристики соединений и/или композиций, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах реализации в предложенных анализах используют определенные реагенты и/или системы (например, некоторые векторные конструкторы и/или полипептиды), пригодные для анализа активности SARM1. Например, в некоторых вариантах реализации в предложенных анализах можно использовать, например, SAM-TIR, в котором удален N-концевой аутоингибирующий домен SARM1, и/или один или более меченых вариантов домена TIR.

[000299] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, в качестве способа подавления дегенерации нейронов, полученных от субъекта. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны для подавления дегенерации нейрона или его части, выращенной *in vitro*. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны в качестве стабилизирующих агентов для повышения *in vitro* нейронального выживания.

[000300] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для воздействия на биомаркеры, связанные с нейродегенерацией. В некоторых вариантах реализации изменения биомаркеров могут быть обнаружены системно или в образце спинно-мозговой жидкости (CSF), плазмы, сыворотки и/или ткани субъекта. В некоторых вариантах

реализации одно или более соединений и/или композиций могут быть использованы для изменения концентрации NF-L и/или NF-H, содержащегося в CSF субъекта. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, могут воздействовать на уровни конститутивного NAD и/или cADPR в нейронах и/или аксонах.

5 [000301] В некоторых вариантах реализации один или более биомаркеров нейродегенерации включают: концентрацию NF-L в одном или более из: образца CSF, образца крови и образца плазмы субъекта; концентрацию NF-H в одном или более из: образца CSF, образца крови и образца плазмы субъекта; концентрацию убиквитин-С-терминальной гидралазы L1 (UCH-L1) в одном или более из: образца CSF, образца крови и образца плазмы субъекта; концентрацию альфа-синуклеина в одном или более из: образца CSF, образца крови и образца плазмы субъекта; конститутивные уровни NAD⁺ в нейронах и/или аксонах субъекта; конститутивные уровни cADPR в нейронах и/или аксонах субъекта; уровни альбумина, амилоида- β (A β)38, A β 40, A β 42, GFAP, hFABP, MCP-1, нейрогранина, NSE, sAPP α , sAPP β , sTREM 2, фосфо-тау или общего тау в одном или более из: образца CSF, образца крови, образца плазмы, образца биопсии кожи, образца биопсии нерва и образца биопсии головного мозга субъекта; и уровни хемокинового (мотив C-C) лиганда (CCL)2, CCL7, CCL12, колониестимулирующего фактора (CSF)1 или интерлейкина (IL)6 в одном или более из: образца спинномозговой жидкости (CSF), образца крови, образца плазмы, образца биопсии кожи, образца биопсии нерва и образца биопсии головного мозга субъекта.

15 [000302] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, могут обеспечивать обнаруживаемое изменение уровней одного или более белков, связанных с нейродегенерацией, у субъекта. Такие белки включают, но не ограничиваясь ими, альбумин, амилоид- β (A β)38, A β 40, A β 42, GFAP, hFABP, MCP-1, нейрогранин, NSE, sAPP α , sAPP β , sTREM 2, фосфо-тау и/или общий тау. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, могут обеспечивать изменение цитокинов и/или хемокинов, включая, но не ограничиваясь ими, Ccl2, Ccl7, Ccl12, Csf1 и/или Il6.

30

Заболевания, расстройства и патологические состояния

[000303] В некоторых вариантах реализации соединения и/или композиции, описанные в данном документе, можно вводить субъектам, страдающим от одного или более заболеваний, расстройств или патологических состояний. В некоторых вариантах

реализации одно или более заболеваний, расстройств или патологических состояний опосредованы SARM1.

[000304] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает острое или хроническое заболевание или расстройство периферической нервной системы (ПНС), острое или хроническое заболевание или расстройство центральной нервной системы (ЦНС) или заболевание, связанное с нейродегенерацией.

[000305] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает острое заболевание или расстройство ПНС. В некоторых вариантах реализации острое заболевание или расстройство ПНС является результатом механического повреждения, термического повреждения или повреждения, вызванного химическим агентом или химиотерапией. В некоторых вариантах реализации механическое повреждение включает сдавливающее или защемляющее повреждение или повреждение, вызванное давлением. В некоторых вариантах реализации сдавливающее или защемляющее повреждение включает туннельный запястный синдром, непосредственную травму, проникающее повреждение, контузию, перелом или смещение кости. В некоторых вариантах реализации повреждение, вызванное давлением, включает сдавливание, затрагивающее поверхностные нервы, сдавливание вследствие опухоли или повышенное внутриглазное давление. В некоторых вариантах реализации химический агент или химиотерапия включает цитотоксический противораковый агент, талидомид, эпотилон, таксан, алкалоид барвинка, ингибитор протеасом, препарат на основе платины или ауристатин. В некоторых вариантах реализации эпотилон представляет собой иксабепилон. В некоторых вариантах реализации таксан представляет собой паклитаксел или доцетаксел. В некоторых вариантах реализации алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винорелбин, винкристин или виндезин. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб. В некоторых вариантах реализации препарат на основе платины представляет собой цисплатин, оксалиплатин или карбоплатин. В некоторых вариантах реализации ауристатин представляет собой конъюгированный монометилауристатин E.

[000306] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает хроническое заболевание или расстройство ПНС. В некоторых вариантах реализации хроническое заболевание или расстройство ПНС включает системное расстройство, болевое расстройство или метаболическое заболевание или расстройство.

[000307] В некоторых вариантах реализации хроническое заболевание или расстройство ПНС включает врожденные невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, врожденную сенсорную и автономную нейропатию (HSAN), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), идиопатические невропатии или другие периферические невропатии.

[000308] В некоторых вариантах реализации системное расстройство включает диабет, уремию, СПИД, лепру, недостаточность питания, атеросклероз, энтеральную невропатию, касонопатию, синдром Гийена-Барре, тяжелую острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), системную красную волчанку, склеродермию, саркоидоз, ревматоидный артрит или узелковый полиартериит.

[000309] В некоторых вариантах реализации болевое расстройство включает хроническую боль, фибромиалгию, боль в спине, туннельный запястный синдром, боль онкологическую боль, артрит, ишиалгию, головные боли, боль после операции, мышечные спазмы, боль в пояснице, висцеральную боль, боль вследствие травмы, зубную боль, нейрогенную боль, невропатическую боль, воспаление нерва, повреждение нерва, опоясывающий лишай, межпозвоночную грыжу, порванную связку или диабет.

[000310] В некоторых вариантах реализации метаболическое заболевание или расстройство включает сахарный диабет, гипогликемию, уремию, гипотиреоз, печеночную недостаточность, полицитемию, амилоидоз, акромегалию, порфирию, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), нарушения липидного/гликолипидного метаболизма, недостаточность питания, дефицит витаминов или митохондриальное расстройство.

[000311] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает острое заболевание или расстройство ЦНС. В некоторых вариантах реализации острое заболевание или расстройство ЦНС включает ишемию, травматическое повреждение ЦНС, повреждение от химического агента, термическое повреждение или вирусный энцефалит.

[000312] В некоторых вариантах реализации ишемия включает церебральную ишемию, гипоксическую демиелинизацию, ишемическую демиелинизацию, ишемическую оптическую нейропатию или не связанную с артериитом переднюю ишемическую оптическую нейропатию.

[000313] В некоторых вариантах реализации травматическое повреждение ЦНС включает повреждение спинного мозга, ТВИ, мезаническое повреждение головы и/или спины, травматическое повреждение головы и/или спины, травму от удара тупым предметом, закрытую травму головы, открытую травму головы, воздействие ударной

волонеры и/или взрывной силы, проникающее повреждение ЦНС, повышенное внутриглазное давление или повреждение под действием силы, вызывающей деформацию, растяжение, разрушение или искривление аксонов.

5 **[000314]** В некоторых вариантах реализации вирусный энцефалит включает энтеровирусный энцефалит, арбовирусный энцефалит, энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (HSV), энцефалит, вызванный вирусом Западного Нила, энцефалит, вызванный вирусом Ла Кросс, буньявирусный энцефалит, детский вирусный энцефалит или энцефалопатию на фоне ВИЧ (ВИЧ-ассоциированную деменцию).

10 **[000315]** В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает хроническое заболевание или расстройство ЦНС.

15 **[000316]** В некоторых вариантах реализации хроническое заболевание или расстройство ЦНС включает болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз (ALS, болезнь Лу Герига), рассеянный склероз (MS), болезнь Хантингтона (HD), старческую деменцию, болезнь Пика, болезнь Гоше, синдром Гурлера, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, болезнь Александра, врожденную гипомиелинизацию, энцефаломиелит, острый рассеянный энцефаломиелит, центральный понтинный миелолиз, осмотическую гипонатриемию, болезнь Тея-Сакса, болезнь двигательного нейрона, атаксию, спинальную мышечную атрофию (SMA), болезнь Ниманна-Пика, острый геморрагический лейкоэнцефалит, 20 невралгию тройничного нерва, паралич Белла, церебральную ишемию, множественную системную атрофию, болезнь Пелицеуска-Мерцбахера, перивентрикулярную лейкомаляцию, наследственную атаксию, шумоиндуцированную тугоухость, врожденную тугоухость, возрастную потерю слуха, болезнь Крейтцфельда-Якоба, трансмиссивную губчатообразную энцефалопатию, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную 25 деменцию, амилоидоз, диабетическую невропатию, глобоидно-клеточную лейкодистрофию (болезнь Крабе), синдром Бассена-Корнцвейга, поперечный миелит, болезнь двигательного нейрона, спиноцереbellарную атаксию, преэклампсию, наследственную спастическую параплегию, спастический парепарез, семейную спастическую параплегию, болезнь французских поселений, болезнь Штрюмпеля- 30 Лоррейна, неалкогольный стеатогепатит (NASH), аденомиелоневропатию, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), атаксию Фридриха или повреждение спинного мозга.

[000317] В некоторых вариантах реализации хроническое заболевание или расстройство ЦНС включает нарушение зрительного нерва, травматическое повреждение 35 ЦНС или метаболическое заболевание или расстройство.

[000318] В некоторых вариантах реализации нарушение зрительного нерва включает острую оптическую нейропатию (AON), генетическое или идиопатическое ретинальное состояние, врожденный амавроз Лебера (LCA), наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON), первичную открытоугольную глаукому (POAG), острую закрытоугольную глаукому (AACG), аутомно-доминантную атрофию зрительного нерва, дегенерацию ганглий сетчатки, пигментную дистрофию сетчатки, нейропатию наружной сетчатки, неврит зрительного нерва, дегенерацию зрительного нерва, связанную с рассеянным склерозом, оптическую нейропатию Кьюера, ишемическую оптическую нейропатию, дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты (витамина В9), синдром изолированного дефицита витамина Е, не связанную с артериитом переднюю ишемическую оптическую нейропатию, воздействие этамбутола или воздействие цианида.

[000319] В некоторых вариантах реализации травматическое повреждение ЦНС включает травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), повреждение спинного мозга, травматическое аксональное повреждение или хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ).

[000320] В некоторых вариантах реализации метаболическое заболевание или расстройство включает сахарный диабет, гипогликемию, синдром Бассена-Корнцвейга, уремию, гипотиреоз, печеночную недостаточность, полицитемию, амилоидоз, акромегалию, порфирию, расстройства липидного/гликолипидного метаболизма, пищевую/витаминную недостаточность и митохондриальные расстройства.

[000321] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство включает заболевание, связанное с нейродегенерацией. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или расстройство обусловлено проблемами свертываемости крови, воспалением, ожирением, старением, стрессом, раком или диабетом.

[000322] В некоторых вариантах реализации патологическое состояние представляет собой острую периферическую нейропатию. Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией (CIPN), является примером острой периферической нефропатии. CIPN может быть связана с различными препаратами, такими как, но не ограничиваясь ими, талидомид, эпотилоны (например, иксабепилон), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), алкалоиды барвинка (например, винбластин, винорелбин, винкрестин и виндезин), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), препараты на основе платины (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин).

[000323] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для лечения одного

или более нейродегенеративных заболеваний, расстройств или патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из невропатий или аксонопатий. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений и/или композиций, описанных в данном документе, пригодны, например, для лечения невропатии или аксонопатии, связанной с аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, представляет собой наследственную или врожденную невропатию или аксонопатию. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, обусловлена впервые обнаруженной или соматической мутацией. В некоторых вариантах реализации невропатия, связанная с аксональной дегенерацией, выбрана из списка, представленного в данном документе. В некоторых вариантах реализации невропатия или аксонопатия связана с аксональной дегенерацией, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, болезнь, не являющуюся болезнью Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инфекцию герпеса, диабет, амиотрофический боковой склероз, димелинизирующее заболевание, ишемию или инсульт, химическое повреждение, термическое повреждение или СПИД.

[000324] В некоторых вариантах реализации одно или более соединений или композиций, описанных в данном документе, характеризуются тем, что при введении группе субъектов они уменьшают один или более симптомов или признаков нейродегенерации. Например, в некоторых вариантах реализации релевантный симптом или признак может быть выбран из группы, состоящей из степени, скорости и/или продолжительности нейронального нарушения. В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение может представлять собой или включать аксональную дегенерацию, потерю синапсов, потерю дендритов, потерю синаптической плотности, потерю дендритного разветвления, потерю аксонального разветвления, потерю нейрональной плотности, потерю миелинизации, потерю нейрональных клеточных тел, потерю синаптического потенцирования, потерю потенцирования потенциала действия, потерю цитоскелетной стабильности, потерю аксонального транспорта, потерю синтеза и цикла ионных каналов, потерю синтеза нейротрансмиттеров, потерю способности к высвобождению и обратному захвату нейротрансмиттеров, потерю распространения потенциала аксона, нейрональную гипервозбудимость и/или нейрональную гиповозбудимость. В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение характеризуется неспособностью поддерживать соответствующий потенциал покоя нейрональной мембраны. В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение характеризуется появлением телец включения, бляшек и/или нейрофибриллярных клубков. В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение характеризуется

появлением стрессовых гранул. В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение характеризуется внутриклеточной активацией одного или более членов семейства цистеин-аспарагиновой протеазы (каспазы). В некоторых вариантах реализации нейрональное нарушение характеризуется запрограммированной гибелью нейронов (например, апоптозом, пироптозом, ферроапоптозом и/или некрозом) и/или воспалением.

5 [000325] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное или неврологическое заболевание или расстройство связано с аксональной дегенерацией, аксональным повреждением, аксонопатией, демиелинизирующим заболеванием, центральным понтинным миелолизом, заболеванием или расстройством, повреждающим
10 нерв, метаболическим заболеванием, митохондриальным заболеванием, метаболической аксональной дегенерацией, аксональным повреждением, возникающим в результате лейкоэнцефалопатии или лейкодистрофии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное или неврологическое заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из повреждения спинного мозга, инсульта, рассеянного склероза,
15 прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, врожденной гипомиелинизации, энцефаломиелита, острого рассеянного энцефаломиелита, центрального понтинного миелолиза, осмотической гипонатриемии, гипоксической демиелинизации, ишемической демиелинизации, адренолейкодистрофии, болезни Александра, болезни Ниманна-Пика, болезни Пелицеуса-Мерцбахера,
20 перивентрикулярной лейкомаляции, глобидно-клеточной лейкодистрофии (болезни Крабе), Валлеровой дегенерации, оптического неврита, померечного миелита, амиотрофического бокового склероза (ALS, болезнь Лу Герига), болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Тея-Сакса, болезни Гоше, синдрома Гурлера, травматического повреждения головного мозга, лучевого повреждения,
25 неврологических осложнений химиотерапии (невропатии, вызванной химиотерапией; CIPN), невропатии, острой ишемической оптической невропатии, дефицита витамина В12, синдрома изолированного дефицита витамина Е, синдрома Бассена-Корнцвейга, глаукомы, врожденной атрофии (невропатии) зрительного нерва Лебера, врожденного амавроза Лебера, нейромиеелита зрительного герва, метахроматической лейкодистрофии,
30 острого геморрагического лейкоэнцефалита, невралгии тройничного нерва, паралича Белла, церебральной ишемии, множественной системной атрофии, травматической глаукомы, миелопатии, связанной с Т-лимфотропным вирусом тропического спастического парализатора человека 1 (HTLV-1), энцефалопатии, вызванной вирусом Западного Нила, энцефалита, вызванного вирусом Ла Кросса, буньявирусного энцефалита,
35 детского вирусного энцефалита, эссенциального тремора, болезни Шарко-Мари-Тута,

заболевания двигательных нейронов, спинальной мышечной атрофии (SMA), врожденной сенсорной и автономной нейропатии (HSAN), адреномиелонейропатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), атаксии Фридриха, наследственной атаксии, шумоиндуцированной тугоухости, врожденной тугоухости, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, амилоидоза, диабетической невропатии, невропатии на фоне ВИЧ, энтеральных невропатий и аксонопатий, синдрома Гийена-Барре, тяжелой острой моторной аксональной нейропатии (AMAN), болезни Крейтцфельда-Якоба, трансмиссивной губчатообразной энцефалопатии, спиноцереbellарной атаксии, преэклампсии, наследственной спастической параплегии, спастического парапареза, семейной спастической параплегии, болезни французских поселений, болезни Штрюмпеля-Лоррейна и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[000326] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены ингибиторы активности SARM1 для лечения нейродегенеративных или неврологических заболеваний или расстройств, которые затрагивают дегенерацию аксонов или аксонопатию. В данном изобретении также предложены способы применения ингибиторов активности SARM1 для лечения, предупреждения или облегчения аксональной дегенерации, аксонопатии и нейродегенеративных или неврологических заболеваний или расстройств, которые затрагивают аксональную дегенерацию.

[000327] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения нейродегенеративных или неврологических заболеваний или расстройств, связанных с аксональной дегенерацией, аксональным повреждением, аксонопатиями, демиелинизирующими заболеваниями, центральным понтинным миелинолизом, заболеваниями или расстройствами, вызывающими повреждение нервов, метаболическими заболеваниями, митохондриальными заболеваниями, метаболической аксональной дегенерацией, аксональным повреждением в результате лейкоэнцефалопатии или лейкодиistroфии.

[000328] В некоторых вариантах реализации невропатии и аксонопатии включают любое заболевание или патологическое состояние, затрагивающее нейроны и/или поддерживающие клетки, такие как, например, глии, мышечные клетки или фибробласты, и, в частности, заболевания или патологические состояния, затрагивающие аксональное повреждение. Аксональное повреждение может быть вызвано травматическим повреждением или немеханическим повреждением вследствие заболеваний, патологических состояний или воздействия токсических молекул или лекарственных агентов. Результатом такого повреждения может быть дегенерация или дисфункция аксона и потеря функциональной нейрональной активности. Заболевания и

патологические состояния, вызванные или связанные с такими аксональными повреждениями, входят в широкий перечень невропатических заболеваний и патологических состояний. Такие невропатии могут включать периферические невропатии, центральные невропатии и их комбинации. Кроме того, периферические невропатические проявления могут быть вызваны заболеваниями, сконцентрированными, главным образом, в центральной нервной системе, а проявления со стороны центральной нервной системы могут быть вызваны по существу периферическими или системными заболеваниями.

[000329] В некоторых вариантах реализации периферическая невропатия может затрагивать повреждение периферических нервов и/или может быть вызвана заболеваниями нервов или быть результатом системных болезней. Некоторые такие заболевания могут включать диабет, уремию, инфекционные заболевания, такие как СПИД или лепра, пищевую недостаточность, сосудистые или коллагеновые расстройства, такие как атеросклероз, и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, склеродермия, саркоидоз, ревматоидный артрит и узелковый полиартериит. В некоторых вариантах реализации дегенерация периферических нервов обусловлена травматическим (механическим) повреждением нервов, а также химическим или термическим повреждением нервов. Такие патологические состояния, которые повреждают периферические нервы, включают сдавливающие или защемляющие повреждения, такие как глаукома, туннельный запястный синдром, непосредственная травма, проникающие повреждения, контузии, перелом или смещение костей; сдавливание, затрагивающее поверхностные нервы (локтевые, лучевые или перонеальные), которое может быть вызвано длительным использованием костылей или слишком продолжительным стоянием в одном положении, или опухолью; интраневральное кровоизлияние; ишемию; воздействие холода или облучения, или некоторых лекарственных препаратов, или токсичных веществ, таких как гербициды или пестициды. В частности, повреждение нерва может быть результатом химического поражения цитотоксическим противораковым агентом, таким как, например, таксол, цисплатин, ингибитор протеасом или алкалоид барвинка, такой как винкристин. Типичные симптомы таких периферических невропатий включают слабость, онемение, парестезию (патологическое восприятие, такое как жжение, щекотание, покалывание или пощипывание) и боль в кистях, руках, ногах и/или стопах. В некоторых вариантах реализации невропатия связана с митохондриальной дисфункцией. При таких невропатиях может наблюдаться снижение уровня энергии, т.е. снижение уровней NAD и АТФ.

[000330] В некоторых вариантах реализации периферическая невропатия представляет собой метаболическую и эндокринную невропатию, которая включает широкий спектр расстройств периферических нервов, связанных с системными заболеваниями метаболического происхождения. Такие заболевания включают, среди
5 прочих, например, сахарный диабет, гипогликемию, уремию, гипотиреоз, печеночную недостаточность, полицитемию, амилоидоз, акромегалию, порфирию, расстройства липидного/гликолипидного метаболизма, пищевую/витаминную недостаточность и митохондриальные расстройства. Общим признаком указанных заболеваний является участие периферических нервов под действием изменения структуры или функции
10 миелина и аксонов вследствие дисрегуляции метаболического пути.

[000331] В некоторых вариантах реализации невропатии включают оптические невропатии, такие как глаукома; дегенерацию ганглиев сетчатки, такую как дегенерация, связанная с пигментной дистрофией сетчатки и нейропатией наружной сетчатки; неврит и/или дегенерацию зрительного нерва, включая те, которые связаны с рассеянным
15 склерозом; травматическое повреждение зрительного нерва, которое может включать, например, повреждение при удалении опухоли; наследственные оптические невропатии, такие как болезнь Кьера и наследственная оптическая невропатия Лебера; ишемические оптические невропатии, такие как невропатии на фоне гиганто-клеточного кератиита; метаболические оптические невропатии, такие как нейродегенеративные заболевания,
20 включая невропатию Лебера, упомянутую ранее, пищевые недостаточности, такие как дефицит витаминов В12 или фолиевой кислоты, и токсические эффекты, такие как эффекты, вызванные этамбутолом или цианидом; невропатии, вызванные неблагоприятными реакциями на лекарственные средства, и невропатии, вызванные дефицитом витаминов. Ишемические оптические невропатии также включают не
25 связанную с артериитом переднюю ишемическую оптическую невропатию.

[000332] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративные заболевания, которые связаны с нейропатией или аксонопатией в центральной нервной системе, включают различные заболевания. Такие заболевания включают те, которые включают прогрессирующую деменцию, такие как, например, болезнь Альцгеймера, старческая
30 деменция, болезнь Пика и болезнь Хантингтона; заболевания центральной нервной системы, поражающие мышечную функцию, такие как, например, болезнь Паркинсона, заболевания двигательных нейронов и прогрессирующая атаксия, такая как амиотрофический боковой склероз; демиелинизирующие заболевания, такие как, например, рассеянный склероз; вирусные энцефалиты, такие как, например, те, которые
35 вызваны энтеровирусами, арбовирусами и вирусом простого герпеса; и прионные

заболевания. Механические повреждения, такие как глаукома, или травматические повреждения головы и спины также могут вызывать повреждение и дегенерацию нервов в головном мозге и в спинном мозге. Кроме того, ишемия и инсульт, а также патологические состояния, такие как питательная недостаточность, и химическая токсичность, такая как токсичность химиотерапевтических агентов, могут вызывать невропатии центральной нервной системы.

[000333] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения невропатии или аксонопатии, связанной с аксональной дегенерацией. В некоторых таких вариантах реализации невропатия или аксонопатия, связанная с аксональной дегенерацией, может быть любой из множества невропатий или аксонопатий, таких как, например, те, которые являются наследственными или врожденными, или связаны с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, инфекцией герпеса, диабетом, амиотрофическим боковым склерозом, демиелинизирующим заболеванием, ишемией или инсультом, химическим повреждением, термическим повреждением или СПИДом. Кроме того, способами по данному изобретению также можно лечить нейродегенеративные заболевания, не упомянутые выше, а также подмножество вышеупомянутых заболеваний. Такие подмножества заболеваний могут включать болезнь Паркинсона или болезни, которые не являются болезнью Паркинсона, или болезнью Альцгеймера.

Субъекты

[000334] В некоторых вариантах реализации соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят субъекта, страдающим или предрасположенным к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, описанному в данном документе; в некоторых вариантах реализации такое заболевание, расстройство или патологическое состояние характеризуется аксональной дегенерацией, такой как одно из патологических состояний, упомянутых в данном документе.

[000335] В некоторых вариантах реализации субъект, которому вводят соединение или композицию, описанную в данном документе, проявляет один или более признаков или симптомов, связанных с аксональной дегенерацией; в некоторых вариантах реализации субъект не проявляет никаких признаков или симптомов нейродегенерации.

[000336] В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых таких вариантах реализации пациент подвержен риску развития патологического состояния, характеризующегося аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации пациент имеет патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией.

В некоторых вариантах реализации у пациента диагностировано патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией.

5 **[000337]** В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение композиции, описанной в данном документе, группе пациентов, нуждающихся в этом. В некоторых вариантах реализации указанная группа выбрана из индивидуумов, деятельность которых связана с высоким риском травматического нейронального повреждения. В некоторых вариантах реализации указанная группа выбрана из спортсменов, которые занимаются спортом или другой деятельностью с высокой степенью риска.

10 **[000338]** В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску развития патологического состояния, характеризующегося аксональной дегенерацией. В некоторых вариантах реализации субъект идентифицирован как имеющий риск аксональной дегенерации, например, на основании генотипа субъекта, диагноза патологического состояния, связанного с аксональной дегенерацией, и/или воздействия агента и/или условия, вызывающего аксональную дегенерацию.

15 **[000339]** В некоторых вариантах реализации пациент подвержен риску развития нейродегенеративного расстройства. В вариантах реализации пациент является пожилым. В некоторых вариантах реализации у пациента существует известный генетический фактор риска нейродегенерации. В некоторых вариантах реализации у пациента имеется семейный анамнез нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации пациент экспрессирует одну или более копий известного генетического фактора риска нейродегенерации. В некоторых вариантах реализации пациент выделен из группы с высокой встречаемостью нейродегенерации. В некоторых вариантах реализации пациент имеет экспансию гексануклеотидных повторов в 72 открытой рамке считывания 9 хромосомы. В некоторых вариантах реализации пациент имеет одну или более копий аллели ApoE4.

20 **[000340]** В некоторых вариантах реализации субъекты, которым вводят соединение или композицию, описанную в данном документе, могут представлять собой или включать субъектов, страдающих или предрасположенных к нейродегенеративному заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание, расстройство или патологическое состояние может представлять собой или включать травматическое нейрональное повреждение. В некоторых вариантах реализации травматическое нейрональное повреждение представляет собой травму от удара тупым предметом, закрытую травму

25 головы, открытую травму головы, воздействие ударной волны и/или взрывной силы,

30

35

проникающее повреждение в желудочке головного мозга или иннервированную область тела. В некоторых вариантах реализации травматическое нейрональное повреждение представляет собой фактор, который вызывает деформацию, растяжение, разрушение или искривление аксонов.

5 **[000341]** В некоторых вариантах реализации субъект занимается деятельностью, которая определена как фактор риска нейрональной деградации, например, субъект занимается контактными видами спорта или деятельностью с высокой вероятностью травматического повреждения нейронов.

10 **[000342]** Например, субъект может быть пациентом, который принимает или которому назначена химиотерапия, связанная с периферической невропатией. Примеры химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваясь ими, талидомид, эпотилоны (например, иксабепилон), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), алкалоиды барвинка (например, винбластин, винорелбин, винкристин и виндезин), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), препараты на основе платины (например, 15 цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин).

[000343] В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение композиции, описанной в данном документе, пациенту или группе пациентов на основании присутствия или отсутствия одного или более биомаркеров. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают отслеживание 20 уровня биомаркера у пациента или группы пациентов и соответствующее корректирование схемы введения доз.

Введение доз

25 **[000344]** Специалистам в данной области техники понятно, что в некоторых вариантах реализации точное количество конкретного соединения, включенного и/или доставленного посредством введения фармацевтической композиции или схемы, описанной в настоящем документе, может быть выбрано практикующим медицинским работником и может быть различным для разных субъектов, например, с учетом одного или более из биологического вида, возраста и общего состояния субъекта и/или 30 особенностей конкретного соединения или композиции, способа ее введения и т.п. Альтернативно, в некоторых вариантах реализации количество конкретного соединения, включенного и/или доставленного посредством введения фармацевтической композиции или схемы, описанной в данном документе, может быть стандартизировано для релевантной группы пациентов (например, для всех пациентов, для всех пациентов

определенного возраста или стадии заболевания, или экспрессирующих определенный биомаркер и т.д.).

[000345] Предложенное соединение или композицию по данному изобретению предпочтительно составляют в единичную лекарственную форму для простоты введения и единообразия доз. Выражение «единичная лекарственная форма» в данном контексте относится к физически отдельной единице агента, соответствующей пациенту, подлежащему лечению. Однако следует понимать, что общая суточная доза предложенного соединения или композиции по данному изобретению будет определена лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма зависит от различных факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть этого расстройства; клиническое состояние конкретного пациента; причину расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, область доставки агента, способ введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или вместе с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Эффективное количество соединения, подлежащее введению, определяется указанными соображениями и является минимальным количеством, необходимым для ингибирования активности SARM1, требуемого для предупреждения или лечения нежелательного заболевания или расстройства, такого как, например, нейродегенерация или травматическое нейрональное повреждение.

[000346] Фармацевтически приемлемая композиция по данному изобретению может быть введена людям и другим животным перорально, ректально, внутривенно, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, как в случае пероральных или назальных спреев, или подобными способами, в зависимости от тяжести заболевания, расстройства или инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации суточную дозу вводят в виде единой суточной дозы или в дробных дозах от двух до шести раз в сутки, или в форме с устойчивым высвобождением. Такая схема введения доз может быть подобрана для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Соединения можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

[000347] В некоторых вариантах реализации композиции по данному изобретению могут быть введены перорально, парентерально, ингаляцией спрея, местно, ректально,

назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» в данном контексте включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутрипеченочный, внутрикожный, внутриглазной, внутриочаговый и
5 внутричерепной способ введения инъекций или инфузий. Предпочтительно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

[000348] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, особенно если цель
10 лечения включает области или органы, легко доступные при местном применении, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Пригодные для местного применения композиции без труда получают для каждой из указанных областей или органов.

[000349] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению составлены в лекарственные формы для перорального введения.

15 Такие лекарственные формы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с пищей.

[000350] Такие дополнительные агенты можно вводить отдельно от предложенного
20 соединения или его композиции, как часть сложной схемы лечения. Альтернативно, указанные агенты могут быть частью единой лекарственной дозы, смешанной с предложенным соединением в одной композиции. При введении в составе сложной схемы лечения, два активных агента можно принимать одновременно, последовательно или в пределах определенного периода времени относительно друг друга, обычно в пределах
25 пяти часов друг от друга.

[000351] Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого
30 конкретного пациента может зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость экскреции, сочетание лекарств и решение лечащего врача, а также тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации количество соединения по данному изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в указанной композиции.

[000352] В некоторых вариантах реализации ингибирование SARM1, описанное в
данном документе, может быть использовано в комбинации с одной или более другими
35 терапиями для лечения релевантного заболевания, расстройства или патологического

состояния. В некоторых вариантах реализации введение доз ингибитора SARM1 изменяют при использовании в комбинированной терапии, по сравнению с введением в качестве монотерапии; альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах реализации ту терапию, которую вводят в комбинации с ингибированием SARM1, описанным в данном документе, вводят в соответствии со схемой или протоколом, который отличается от ее 5 схемы или протокола при введении отдельно или в комбинации с одной или более терапиями, отличными от ингибирования SARM1. В некоторых вариантах реализации в композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и предложенное соединение могут действовать синергетически. В некоторых вариантах реализации одну или более терапий, 10 используемых в комбинированной схеме, вводят в более низкой дозе или реже, чем при использовании в качестве монотерапии.

[000353] В некоторых вариантах реализации соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят с химиотерапевтическим агентом, включая, но не 15 ограничиваясь ими, алкилирующие агенты, антрациклины, таксаны, эпотилоны, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы киназы, аналоги нуклеотидов, пептидные антибиотики, агенты на основе платины, ретиноиды, алкалоиды барвинка и производные. В некоторых вариантах реализации соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят в комбинации с ингибиторами PARP.

20

Примеры

[000354] Предложенная идея, включая описание, представленное в разделе «Примеры», не предназначено для ограничения объема формулы изобретения. Если специально не указано в прошедшем времени, то включение в примеры не означает, что 25 эксперименты действительно проводились. Следующие неограничивающие примеры приведены для дополнительной иллюстрации данного изобретения. Специалистам в данной области техники в свете представленного описания будет понятно, что могут быть сделаны многочисленные изменения конкретных описанных вариантов реализации, и при этом все еще будет получен подобный или аналогичный результат без отступления от 30 сущности и объема данного изобретения.

Способы

[000355] Для некоторых способов и композиций, описанных в данном документе, использованы лабораторные технологии, хорошо известные опытным специалистам, и 35 они представлены в лабораторных руководствах, таких как Sambrook, J., et al., Molecular

Cloning: A Laboratory Manual, 3e изд., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Колд Спринг Харбор, штат Нью-Йорк, 2001; Methods In Molecular Biology, под ред. Richard, Humana Press, NJ, 1995; Spector, D. L. et al., Cells: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Колд Спринг Харбор, штат Нью-Йорк, 1998; и Harlow, E., Using
5 Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Колд Спринг Харбор, штат Нью-Йорк, 1999. Способы введения фармацевтических препаратов и схемы введения дозы могут быть определены в соответствии со стандартными принципами фармакологии с использованием методов, представленных в стандартных справочных пособиях, таких как Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ред. 19e изд. 1995);
10 Hardman, J.G., et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, девятое издание, McGraw-Hill, 1996; и Rowe, R.C., et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, четвертое издание, Pharmaceutical Press, 2003.

Пример 1: Синтез соединений

15 Общие способы синтеза

[000356] Соединения по данному изобретению и их промежуточные соединения могут быть получены способами синтеза, которые известны специалистам в данной области техники и описаны в литературе по органическому синтезу. Предпочтительно, предложенные соединения получают аналогично способам получения, более подробно
20 описанным далее, в частности, как описано в экспериментальном разделе. В некоторых случаях может быть изменен порядок осуществления стадий реакции. Также могут быть использованы варианты способов проведения реакций, известные специалистам в данной области техники, но подробно не описанные в данном документе.

[000357] Общие способы получения соединений по данному изобретению станут
25 понятны специалистам в данной области техники, изучившим следующие схемы. Исходные вещества могут быть получены способами, описанными в литературе или в данном документе, или могут быть получены аналогичным или подобным способом. Любые функциональные группы в исходных веществах или промежуточных соединениях могут быть защищены с помощью обычных защитных групп. Такие защитные группы
30 могут быть снова удалены на подходящей стадии последовательности реакций с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

[000358] Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, то растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть без труда
35 выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные способы представлены в

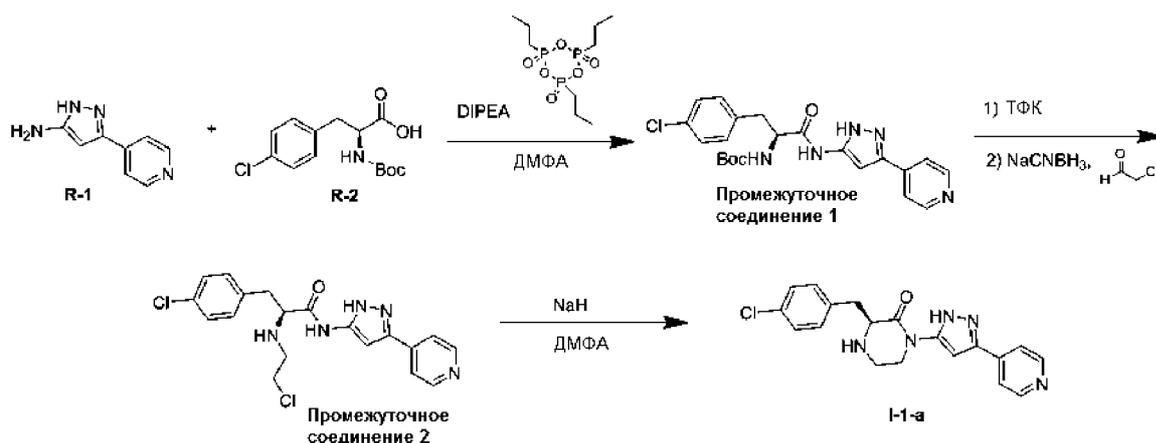
разделе «Примеры синтеза». Промежуточные соединения и продукты могут быть очищены хроматографией на силикагеле, перекристаллизацией и/или обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ). Отдельные энантимеры могут быть получены разделением рацемических продуктов с помощью хиральной ВЭЖХ. В методах очистки ОФ-ВЭЖХ

5 использовали 0-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, 0,1-0,001% ТФК, 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония или 0,2% водный раствор гидроксида аммония, и использовали одну из следующих колонок:

- a) колонка Waters Xbridge C18, 10 мкм, 30x100 мм
- b) колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 30x100 мм
- 10 c) колонка Waters Xbridge C18, 3,5 мкм, 50x4,6 мм
- d) колонка HALO C18, 2,7 мкм, 30x4,6 мм
- e) колонка Waters Sunfire C18, 3,5 мкм, 50x4,6 мм

[000359] Синтез иллюстративных соединений

[000360] Способ А: Синтез соединения I-1-a



[000361] К раствору **R-2** (1,87 г, 6,24 ммоль), **R-1** (1,00 г, 6,24 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 12,5 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты в EtOAc (50%, 5,6 мл, 9,36 ммоль) и продували реакционную смесь N₂ (г), герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и воду (10 мл) и экстрагировали смесь CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Сушили объединенные органические слои (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали продукт в CH₂Cl₂ (10 мл) и собирали твердое вещество фильтрованием под вакуумом, и промывали CH₂Cl₂ (2 x 5 мл) с получением **промежуточного соединения 1** (490 мг, 17%).

20

[000362] **Промежуточное соединение 1** (1,14 г, 1,55 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) при комнатной температуре. Добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли неочищенный продукт в CH₂Cl₂ (20 мл), и

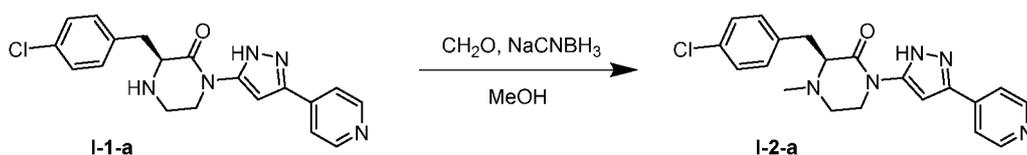
25

добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл) и воду (10 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой CH_2Cl_2 (2 x 20 мл). Объединяли органические слои, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением свободного амина, который суспендировали в MeOH (2 мл). К полученной суспензии добавляли хлорацетальдегид в воде (50% мас., 47 мкл, 0,37 ммоль) и перемешивали смесь в течение 4 часов, затем обрабатывали NaCNBH_3 (23 мг, 0,37 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов, затем обрабатывали водой (2 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 2 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением **промежуточного соединения 2** (40 мг, 29%).

[000363] К раствору **промежуточного соединения 2** (73%, 40 мг, 0,072 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 5,8 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N_2 (г) в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (2 мл) и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 (3 x 2 мл). Сушили объединенные органические слои (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **I-1-a** (17 мг, 63%).

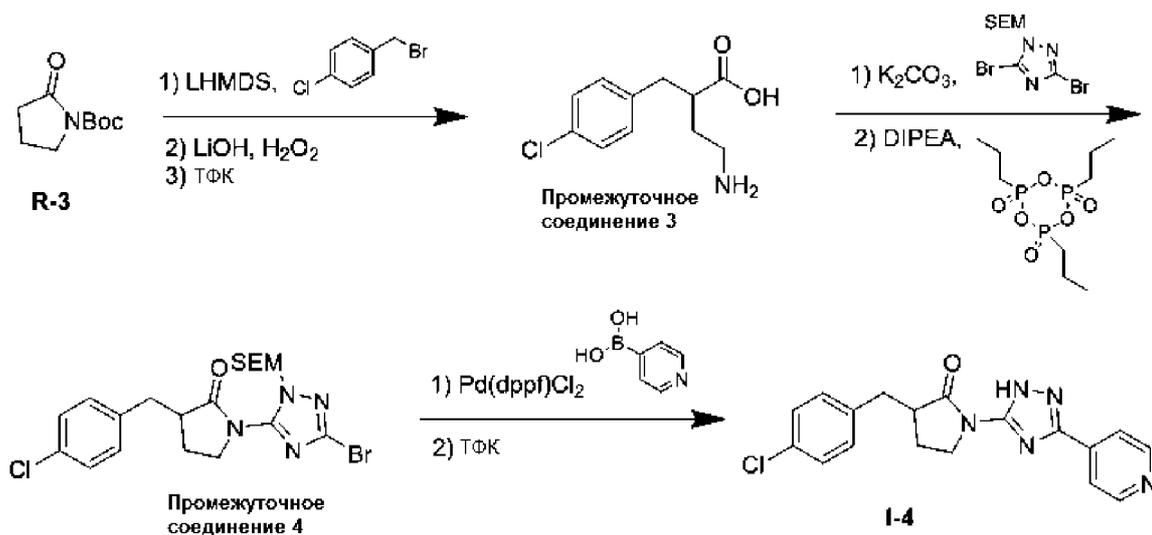
[000364] Аналогичным образом получали следующие соединения из соответствующих аминных и кислотных реагентов: **I-1-b**, **I-3-a** и **I-38**.

[000365] Способ В: Синтез соединения I-2-a



[000366] К раствору соединения **I-1-a** (88%, 86 мг, 0,21 ммоль) и формальдегида (12 мг, 0,41 ммоль) в метаноле (4 мл) при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (19 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 22 часов. Гасили реакцию водой (4 мл) и экстрагировали смесь (4 x 10 мл). Сушили объединенные органические слои (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **I-2-a** (43 мг, 54%).

[000367] Способ С: Синтез соединения I-4



[000368] К смеси **R-3** (15 г, 81 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли LiHMDS (1 моль/л, 81 мл, 81 ммоль) при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (16 г, 81 ммоль) в ТГФ (100 мл) и перемешивали при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа.

- 5 Выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Сушили объединенные органические слои и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$) с получением пирролидинона (8,0 г, 26 ммоль), который растворяли в ТГФ/ H_2O (4/1, 80 мл). К полученному раствору медленно добавляли H_2O_2 (10 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Добавляли LiOH- H_2O (3,3 г, 78 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывали насыщенным раствором NaHSO_3 (15 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2), сушили и концентрировали в вакууме с получением кислоты (7,8 г, 24,0 ммоль), которую обрабатывали ТФК (2 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
- 15 Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением **промежуточного соединения 3** (5,5 г, колич.).

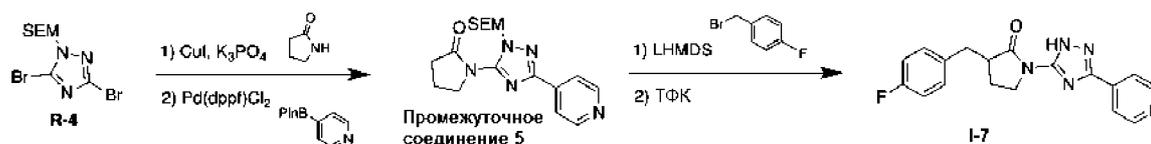
- [000369]** Смесь **промежуточного соединения 3** (5,5 г, 24 ммоль), 3,5-дибром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазола (12,8 г, 36 ммоль), K_2CO_3 (9,9 г, 72 ммоль) в смеси $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-диоксан}$ (1/10, 50 мл) перемешивали при $110\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 32 часов. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией (SiO_2 , ДХМ: $\text{MeOH} = 20:1$) с получением амина (7,0 г, 14 ммоль), который растворяли в ДМА (20 мл). К полученной смеси добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты (13,4 г, 42 ммоль) и DIPEA (3,6 г, 28 ммоль) и перемешивали при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (200 мл x 2), сушили и концентрировали в вакууме с получением
- 25

неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , ДХМ:МеОН = 30:1) с получением **промежуточного соединения 4** (5,5 г, 81%).

[000370] Смесь **промежуточного соединения 4** (5,5 г, 11 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (2,1 г, 17 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (804 мг, 1,1 ммоль), K_2CO_3 (4,6 г, 33 ммоль) в смеси $\text{H}_2\text{O}/1,4$ -диоксан (1/10, 50 мл) перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Обработывали реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Сушили объединенные органические слои и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ДХМ:МеОН = 20:1) с получением пиридина (4,6 г, 9,5 ммоль), который обрабатывали CH_2Cl_2 (5 мл) и ТФК (5 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , ДХМ:МеОН = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 95%).

[000371] Аналогичным образом получали следующие соединения из соответствующих аминных и кислотных реагентов: **I-5** и **I-6**.

[000372] Способ D: Синтез соединения I-7



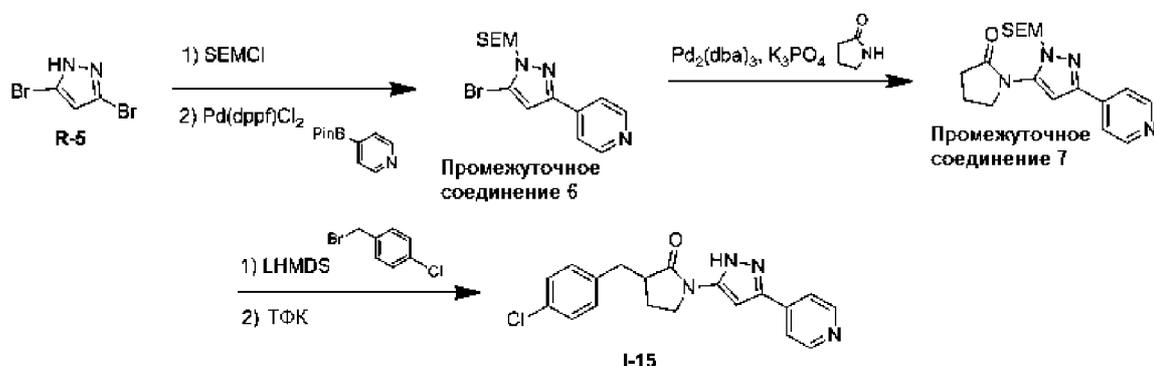
[000373] Суспензию **R-4** (5,0 г, 14,0 ммоль), пирролидин-2-она (3,2 мл, 42,0 ммоль), фосфата трикалия (5,94 г, 28,0 ммоль), иодида меди(1+) (0,27 г, 1,40 ммоль) и 1,10-фенантролина (0,76 г, 4,20 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) дегазировали в течение 5 минут потоком N_2 (г). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в атмосфере N_2 (г) в течение 5 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разделяли продукт между EtOAc и насыщенным солевым раствором, разделяли слои и повторно экстрагировали водную фазу EtOAc . Сушили объединенные органические слои (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , от 0% до 100% EtOAc в гептане) с получением пирролидинона (1,81 г, 5,01 ммоль), который растворяли в 1,4-диоксане (15 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,34 г, 6,51 ммоль) и 2 М водный раствор карбоната калия (7,5 мл, 15,0 ммоль) и дегазировали реакционную смесь с помощью N_2 (г) в течение 5 минут. Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (367 мг, 0,500 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в атмосфере N_2 (г) в течение 5 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и насыщенным солевым раствором. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc .

Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией, используя градиент от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением остатка, который суспендировали в теплой воде (75 мл) при 40 °С и экстрагировали EtOAc (100 мл), органический слой промывали теплой водой (75 мл),
 5 затем насыщенным соевым раствором (50 мл). Сушили органический слой (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме на водяной бане, установленной на 60 °С, с получением **промежуточного соединения 5** (1430 мг, 71%).

[000374] Промежуточное соединение 5 (90%, 200 мг, 0,501 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3 мл). Охлаждали реакционную смесь до -78 °С в атмосфере N₂ (г) и по
 10 каплям добавляли LiHMDS в ТГФ (1 М, 28 мкл, 0,25 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при -78 °С, затем по каплям добавляли раствор 1-(бромметил)-4-фторбензола (69 мкл, 0,55 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при -78 °С в течение 1 часа, затем гасили водой (5 мл), разбавляли насыщенным соевым раствором (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Сушили объединенные
 15 органические слои (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя градиент от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением бензилированного соединения (150 мг, 0,23 ммоль), которое растворяли в ДХМ (4 мл). К полученной смеси добавляли ТФК (0,5 мл) и оставляли смесь стоять при комнатной температуре на 20 часов. Гасили реакционную
 20 смесь насыщенным водным раствором NaHCO₃ и собирали полученное твердое вещество фильтрованием под вакуумом. Промывали твердое вещество водой, затем растирали с метанолом (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 17%).

[000375] Аналогичным образом получали следующие соединения из соответствующих лактамных и алкилирующих реагентов: **I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-18, I-26, I-39, I-40, I-42-45, I-54, I-61, I-63, I-95, I-97, I-99, I-101-103, I-111 и I-115.**

[000376] Способ E: Синтез соединения I-15



[000377] R-5 (7,10 г, 31,4 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (100 мл) и охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси по частям добавляли гидрид натрия (60% в

минеральном масле, 1,26 г, 31,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере N_2 (г) в течение 10 минут. Добавляли [2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (6,1 мл, 34,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N_2 (г) в течение 18 часов. Гасили реакцию водой и экстрагировали EtOAc (20 мл). Промывали органический слой насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с градиентом от 0 до 10% EtOAc в гептане с получением SEM-защищенного пиразола (9,10 г, 80%).

[000378] Полученный SEM-защищенный пиразол (2,00 г, 5,45 ммоль), карбонат калия (2,26 г, 16,3 ммоль), [бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (400 мг, 0,55 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,12 г, 5,45 ммоль) помещали в атмосферу N_2 (г). К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и 1,4-диоксан (15 мл) и продували N_2 (г). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 45 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (150 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 100 мл). Сушили объединенные органические слои ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **промежуточного соединения 6** (3,07 г, 39%).

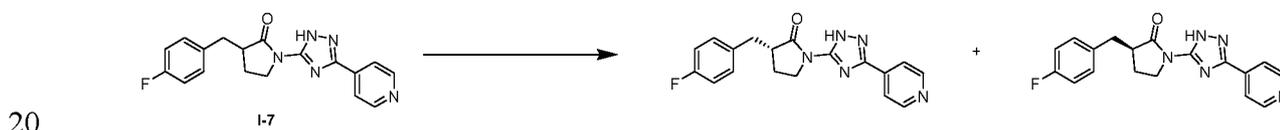
[000379] **Промежуточное соединение 6** (3,00 г, 8,30 ммоль), пирролидин-2-он (1,3 мл, 16,6 ммоль), фосфат трикалия (3,57 г, 16,6 ммоль), аддукт BrettPhos Pd G1 с метил-трет-бутиловым эфиром (128 мг, 0,14 ммоль), Brettphos (445 мг, 0,830 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (380 мг, 0,42 ммоль) объединяли и помещали в атмосферу N_2 (г), и растворяли в безводном 1,4-диоксане (60 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов при 110 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **промежуточного соединения 7** (2,31 г, 76%).

[000380] **Промежуточное соединение 7** (400 мг, 1,12 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (7 мл) и охлаждали до -78 °С, затем обрабатывали раствором LiHMDS в ТГФ (1 М, 1,3 мл, 1,34 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. По каплям добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (229 мг, 1,12 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при -78 °С. Гасили реакционную смесь водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Сушили объединенные органические слои (Na_2SO_4), фильтровали и

концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией, используя градиент от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением бензилированного соединения (417 мг, 0,85 ммоль), которое растворяли в ДХМ (6 мл). К полученной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл, 40,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли неочищенный продукт в смеси ацетонитрил/вода (1:1, 2 мл). Добавляли насыщенный водный раствор гидроксида аммония (1,0 мл) и обрабатывали смесь ультразвуком в течение 2 минут с получением белого осадка. Выпаривали летучие вещества в вакууме и собирали полученное твердое вещество фильтрованием под вакуумом, и промывали водой. Суспендировали твердое вещество в кипящем ацетонитриле, охлаждали суспензию до комнатной температуры и собирали полученное твердое вещество фильтрованием под вакуумом с получением соединения **I-15** (250 мг, 84%).

[000381] Аналогичным образом получали следующие соединения из соответствующих лактамных и алкилирующих реагентов: **I-14, I-16, I-17, I-19, I-20, I-21, I-22, I-37, I-47, I-57, I-58, I-60, I-62, I-65-67, I-70, I-94, I-96, I-98, I-100, I-112, I-114, I-116 и I-118.**

[000382] Способ F: Хиральное разделение соединения **I-7** с получением соединений **I-7-a** и **I-7-b**

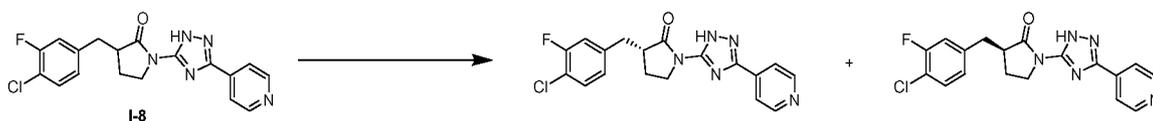


[000383] Соединение **I-7** (63 мг, 0,18 ммоль) растворяли в смеси метанол/этанола и ацетонитрила, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

25 **[000384]** Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,21 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000385] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 7,34 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

30 **[000386]** Способ G: Хиральное разделение соединения **I-8** с получением соединений **I-8-a** и **I-8-b**

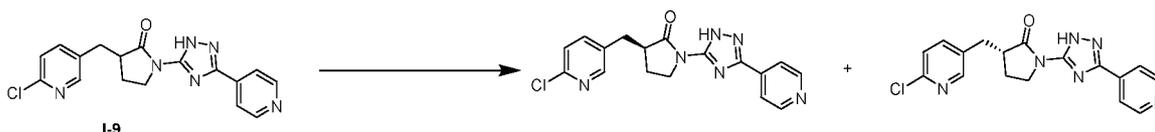


[000387] Соединение **I-8** (96 мг, 0,26 ммоль) растворяли в смеси метанола, этанола, ДХМ и ацетонитрила, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

[000388] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,06 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000389] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 6,39 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000390] Способ Н: Хиральное разделение соединения **I-9** с получением соединений **I-9-а** и **I-9-б**

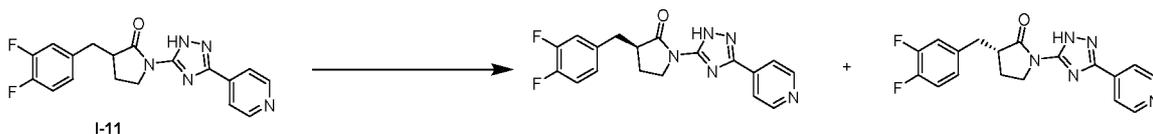


[000391] Соединение **I-9** (24 мг, 0,067 ммоль) растворяли в смеси этанола и ацетонитрила, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

[000392] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 5,72 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000393] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 11,03 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000394] Способ I: Хиральное разделение соединения **I-11** с получением соединений **I-11-а** и **I-11-б**



[000395] Соединение **I-11** (30 мг, 0,0844 ммоль) растворяли в смеси метанола, ацетонитрила, ИПС и муравьиной кислоты, затем очищали сверхкритической жидкостной

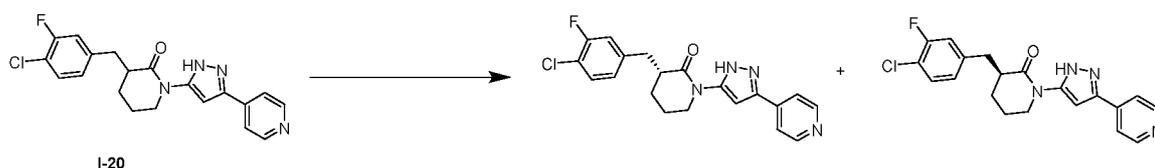
хроматографией на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 40% метанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

[000396] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 11,38 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000397] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 19,13 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 210 нм.

[000398] Способ J: Хиральное разделение соединения I-20 с получением соединений

10 **I-20-a и I-20-b**



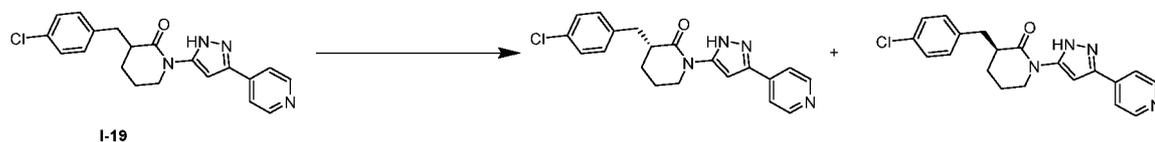
[000399] Соединение I-20 (124 мг, 0,322 ммоль) растворяли в смеси метанола (5 мл), этанола (15 мл) и ацетонитрила (10 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин при давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

[000400] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 5,69 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, и обнаружение при 210 нм.

20 **[000401]** Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 8,88 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, и обнаружение при 210 нм.

[000402] Способ K: Хиральное разделение соединения I-19 с получением

соединений I-19-a и I-19-b

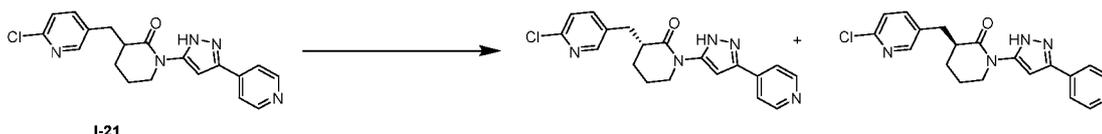


25 **[000403]** Соединение I-19 (20 мг, 0,0545 ммоль) растворяли в смеси метанола, ацетонитрила и ИПС, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 15% этанолом в гептане при скорости потока 18 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

[000404] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 34,09 мин на колонке Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 15% этанолом в гептане при 1 мл/мин и обнаружение при 210 нм.

[000405] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 43,34 мин на колонке Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 15% этанолом в гептане при 1 мл/мин и обнаружение при 210 нм.

[000406] Способ L: Хиральное разделение соединения I-21 с получением соединений I-21-a и I-21-b

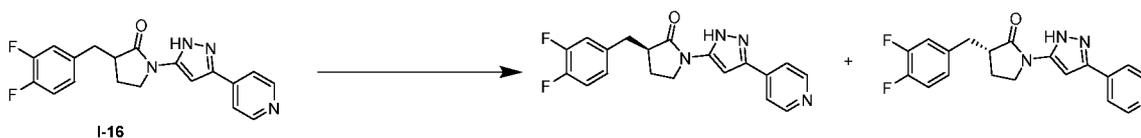


10 **[000407]** Соединение I-21 (112 мг, 0,305 ммоль) растворяли в смеси метанола (8 мл) и ацетонитрила (2 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak IB, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанолом в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин при давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

15 **[000408]** Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 7,55 мин на колонке Chiralpak IB, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, обнаружение при 210 нм.

[000409] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 8,53 мин на колонке Chiralpak IB, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, обнаружение при 210 нм.

20 **[000410]** Способ M: Хиральное разделение соединения I-16 с получением соединений I-16-a и I-16-b



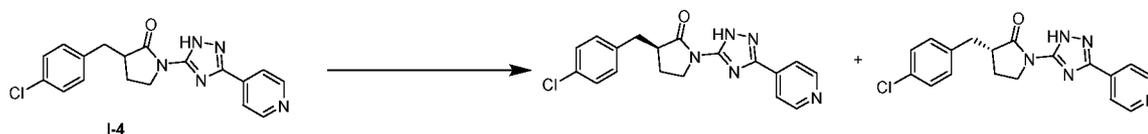
25 **[000411]** Соединение I-16 (172 мг, 0,49 ммоль) растворяли в MeOH:ДХМ (1:1, 6 мг/мл) и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux C3, 20 мм x 250 мм x 5 мкм, элюируя 15% MeOH в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин при давлении 125 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

[000412] Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,95 мин на колонке Lux C3 (4,6 мм x 250 мм x 5 мкм), элюирование 20% MeOH в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора.

[000413] Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,24 мин на колонке Lux C3 (4,6 мм x 250 мм x 5 мкм), элюирование 20% MeOH в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора.

[000414] Способ N: Хиральное разделение соединения I-4 с получением соединений

5 I-4-a и I-4-b



[000415] Соединение I-4 (2,5 г, 7,0 ммоль) разделяли методом СЖХ с получением соединений I-4-a и I-4-b. Пик 1 (762 мг) и пик 2 (670 мг).

Условия хиральной препаративной хроматографии

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters)

Колонка: AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 40 °С

Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 80/65

Скорость потока: 80 г/мин

Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 220 нм

Время цикла: 9,5 мин

Раствор образца: 2500 мг, растворенные в 250 мл метанола

Объем ввода пробы: 3 мл

[000416] Способ O: Хиральное разделение соединения I-5 с получением соединений

10 I-5-a и I-5-b

[000417] Соединение I-5 (1,8 г) разделяли методом СЖХ с получением соединений I-5-a и I-5-b. Пик 1 (486 мг) и пик 2 (290 мг).

Условия хиральной препаративной хроматографии

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters)

15 Колонка: OJ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35 °С

Подвижная фаза: CO₂ / MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40

Скорость потока: 80 г/мин

Противодавление: 100 бар

20 Длина волны обнаружения: 214 нм

Время цикла: 5,0 мин

Раствор образца: 1800 мг, растворенные в 80 мл метанола

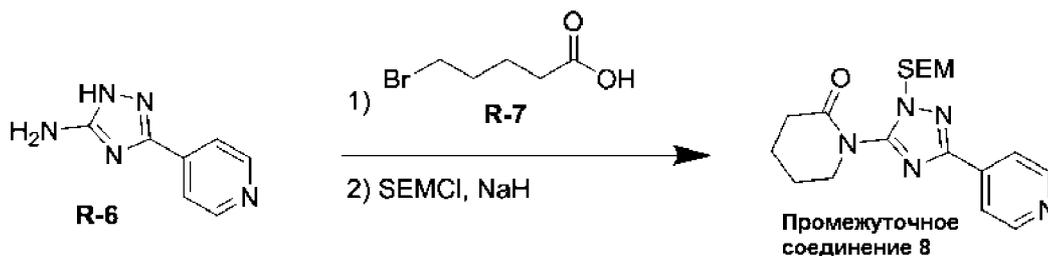
Объем ввода пробы: 1,9 мл

[000418] Способ Р: Хиральное разделение соединения I-6 с получением соединений I-6-a и I-6-b

Условия хиральной препаративной хроматографии

- 5 Прибор: SFC-80 (Thar, Waters)
 Колонка: (R, R) Whelk-O1 20*250 мм, 10 мкм (Daicel)
 Температура колонки: 40 °С
 Подвижная фаза: CO₂/МЕОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 60/40
 Скорость потока: 80 г/мин
 10 Противодавление: 100 бар
 Длина волны обнаружения: 219 нм
 Время цикла: 7 мин
 Раствор образца: 75 мг, растворенные в 10 мл метанола
 Объем ввода пробы: 1 мл

15 **[000419] Способ Q: Синтез промежуточного соединения 8**



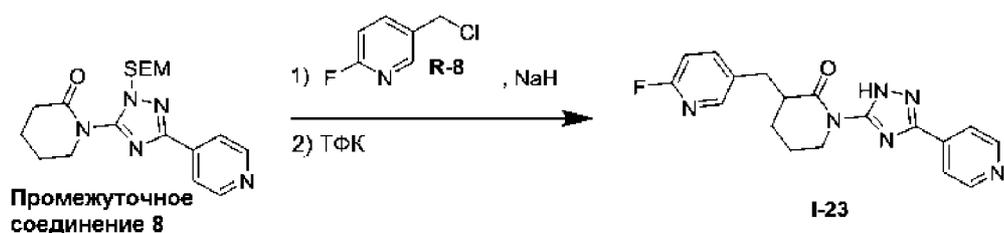
[000420] К раствору **R-7** (1,34 г, 7,4 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляли DIPEA (2,4 г, 18,6 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 5,9 г, 9,3 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 10 минут и добавляли **R-6** (1,0 г, 6,2 ммоль).

- 20 Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем гасили водным раствором NaHCO₃ и отфильтровывали с получением 5-бром-*N*-(5-(пиридин-4-ил)-2*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пентанамида (0,8 г, 40%).

[000421] К раствору 5-бром-*N*-(5-(пиридин-4-ил)-2*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пентанамида (500 мг, 1,55 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60%, 136 мг, 3,4 ммоль) при 0 °С.

- 25 Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем по каплям добавляли SEMCl (258 мг, 1,55 ммоль) и перемешивали еще 30 минут. Гасили смесь водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные экстракты концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой хроматографией (элюируя 0~45% MeCN в воде) с получением **промежуточного соединения 8** (220 мг, 38%).

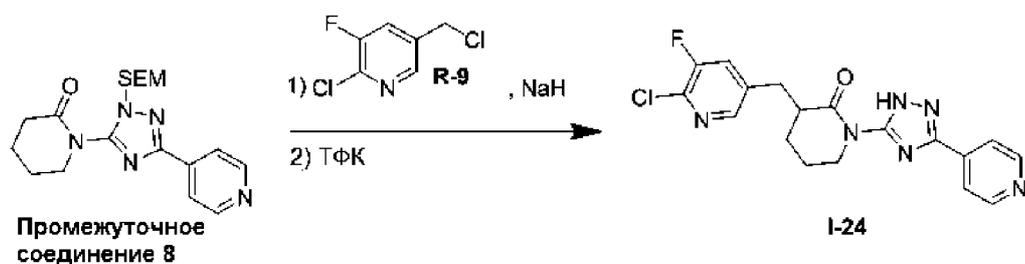
30 **[000422] Способ R: Синтез соединения I-23**



[000423] К смеси **промежуточного соединения 8** (3,0 г, 8,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли раствор LDA в ТГФ (2 моль/л, 6,0 мл, 12 ммоль) при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1,0 часа, затем **R-8** (1,5 г, 8,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при $-60\text{ }^\circ\text{C}$. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией (SiO_2 , ДХМ:MeOH = 20:1). Продукт с защитной группой собирали (2,2 г, 57%), растворяли в ДХМ (15 мл) и обрабатывали ТФК (15 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который обрабатывали водой (15 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (80 мл). Отфильтровывали твердый осадок и концентрировали осадок на фильтре в вакууме с получением соединения **I-23** (1,5 г, 91%).

Аналогичным образом получали следующие соединения, используя соответствующее промежуточное соединение, полученное способом Q: **I-25**, **I-27-34**, **I-36**, **I-41**, **I-48-53**, **I-55**, **I-56** и **I-68**.

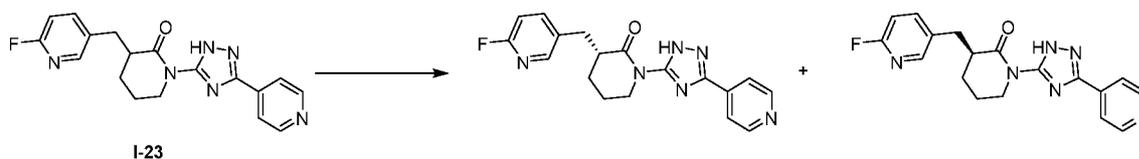
[000424] Способ S: Синтез соединения I-24



[000425] К раствору **промежуточного соединения 8** (2,5 г, 6,7 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ по каплям добавляли LDA в ТГФ (2,0 М, 5,0 мл, 10 ммоль) в течение 30 минут. Перемешивали смесь в течение 1 часа при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и затем по каплям добавляли раствор **R-9** (2,23 г, 10 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 30 минут. После перемешивания в течение 2 часов при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ гасили реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Промывали объединенные экстракты водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (элюируя 0~60% MeCN в растворе NH_4HCO_3) с получением алкилированного продукта (2,3 г, 67%), который растворяли в ДХМ (20 мл) и медленно

обрабатывали ТФК (10 мл) при 0 °С. Затем перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, концентрировали в вакууме, затем разделяли между водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и этилацетатом (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали осадок на фильтре холодным этилацетатом с получением соединения **I-24** (1,2 г, 70%).

[000426] Способ Т: Хиральное разделение соединения **I-23** с получением соединений **I-23-а** и **I-23-б**

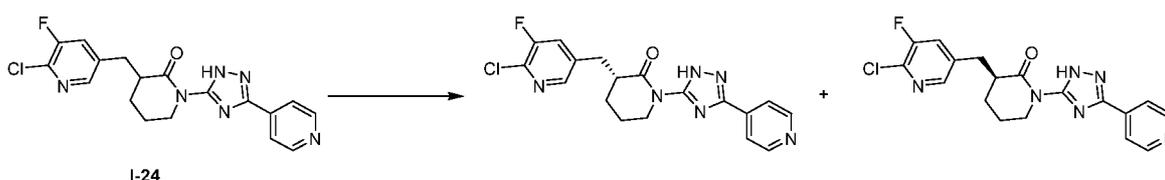


[000427] Соединение **I-23** (2,0 г) растворяли в 140 мл MeOH и разделяли методом СЖХ на колонке Daicel OZ, 20 x 250 мм, 10 мкм, элюируя 45% MeOH (1% аммиака) в CO₂ при скорости потока 80 г/мин, давлении 100 бар и 40 °С, с получением указанных в заголовке соединений.

[000428] Пик 1 – (650 мг), хиральная ЖХ: время удерживания 1,93 мин на колонке Chiralcel OZ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюируя 45% MeOH (0,2% аммиака) в CO₂ при 4 мл/мин.

[000429] Пик 2 – (680 мг) хиральная ЖХ: время удерживания 2,5 мин на колонке Chiralcel OZ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюируя 45% MeOH (0,2% аммиака) в CO₂ при 4 мл/мин.

[000430] Способ U: Хиральное разделение соединения **I-24** с получением соединений **I-24-а** и **I-24-б**

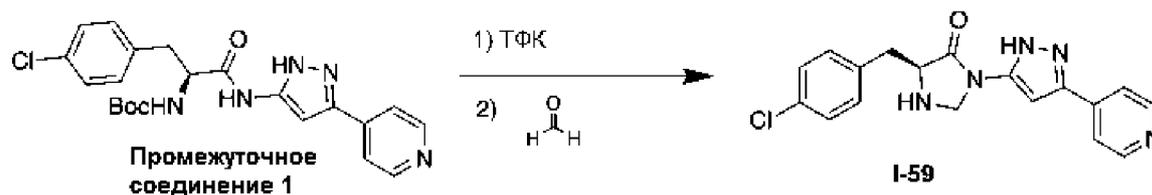


[000431] Соединение **I-24** (1,2 г) растворяли в 160 мл MeOH и разделяли методом СЖХ на колонке Daicel AS, 20 x 250 мм, 10 мкм, элюируя 50% MeOH (1% аммиака) в CO₂ при скорости потока 80 г/мин, давлении 100 бар и 40 °С, с получением указанных в заголовке соединений.

[000432] Пик 1 – (262 мг) хиральная ЖХ: время удерживания 1,54 мин на колонке Chiralcel AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюируя 25% MeOH (0,2% аммиака) в CO₂ при 4 мл/мин.

[000433] Пик 2 – (255 мг) хиральная ЖХ: время удерживания 2,1 мин на колонке Chiralcel AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюируя 25% MeOH (0,2% аммиака) в CO₂ при 4 мл/мин.

[000434] Способ V: Синтез соединения **I-59**



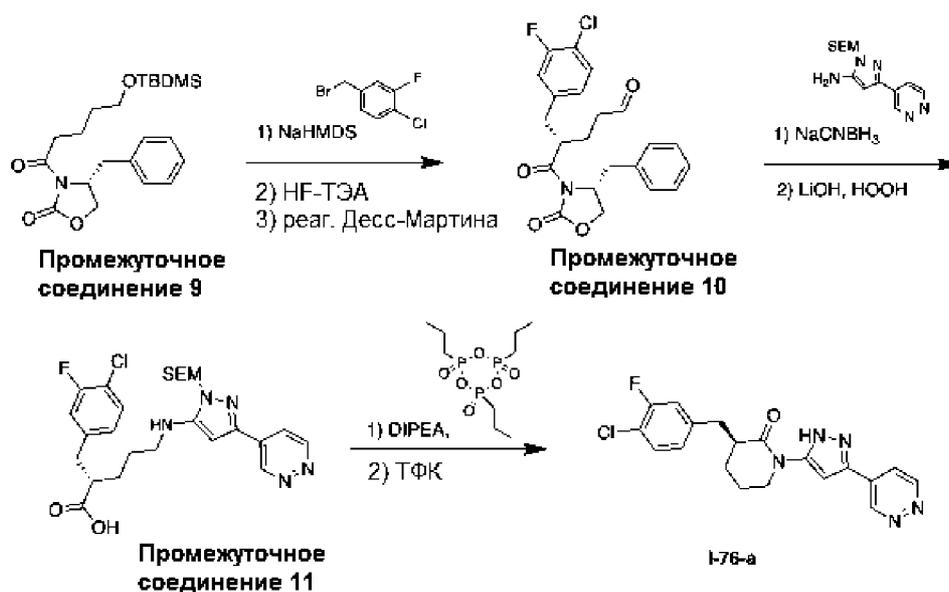
[000435] Промежуточное соединение **1** (1,14 г, 1,55 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) при комнатной температуре. Добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли неочищенный продукт в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и воду (10 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂ (2 x 20 мл). Объединяли органические слои, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Добавляли формальдегид (37%, 89 мкл, 1,10 ммоль) к раствору неочищенного продукта (250 мг, 0,73 ммоль) в безводном этаноле (3 мл) и перемешивали реакционную смесь при 37 °С в течение 20 минут. Очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 30%).

10

15

[000436] Аналогичным образом получали следующие соединения: **I-35** и **I-64**.

[000437] Способ W: Синтез соединения **I-76-a**



[000438] К раствору промежуточного соединения **9** (3 г, 7,67 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл), охлажденному до -78 °С в атмосфере N₂, по каплям добавляли раствор NaHMDS в

ТГФ (2 М, 4,2 мл, 8,44 ммоль), поддерживая температуру ниже $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов и затем добавляли раствор 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензола (4,26 г, 19,18 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл). Перемешивали смесь при температуре от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры в течение 12 часов, затем охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (80 мл). Экстрагировали водную фазу EtOAc (100 мл x 5), затем сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением алкилированного продукта (2,5 г, 4,69 ммоль), который растворяли в ТГФ (30 мл) и обрабатывали, добавляя по каплям HF-Py (2,32 г, 23,45 ммоль). Перемешивали смесь в течение 2 часов, затем обрабатывали EtOAc (50 мл), концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением спирта (1,3 г, 3,1 ммоль).
Полученный спирт растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и добавляли реагент Десс-Мартина (1,97 г, 4,65 ммоль) и NaHCO_3 (0,52 г, 6,21 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем обрабатывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (5 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток на колонке с получением **промежуточного соединения 10** (1,16 г, 90%).

[000439] К раствору **промежуточного соединения 10** (260 мг, 0,62 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 3-(пиридазин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-амин (183 мг, 0,62 ммоль) и AcOH (0,5 мл). Через 2 часа добавляли NaBH_3CN (79 мг, 1,25 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили смесь ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением амина (250 мг, 0,36 ммоль), который растворяли в смеси ТГФ/ H_2O (5 мл) и обрабатывали LiOH (25 мг, 1,08 ммоль) и H_2O_2 (75 мг, 2,17 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения 11** (170 мг, 91%).

[000440] К раствору **промежуточного соединения 11** (170 мг, 0,32 ммоль) в ДМА (4 мл) добавляли DIPEA (82 мг, 0,64 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (203 мг, 0,64 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и обрабатывали водой (15 мл), и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением лактама (140 мг, 85%). Полученный лактам

(30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и обрабатывали ТФК (0,5 мл).

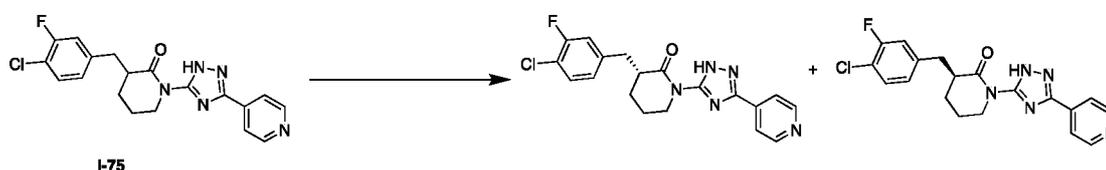
Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем

концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением **I-76-a** (19 мг, 85%).

- 5 **[000441]** Хиральная ЖХ: время удерживания 3,73 мин на колонке Chiralpak Cellulose-SJ, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюируя 20% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO_2 при 3,00 мл/мин при 140,1 бар и обнаружении при 214 нм.

[000442] Аналогичным образом получали следующие соединения: **I-77-a**, **I-84-a**, **I-85-a**.

- 10 **[000443]** Способ X: Хиральное разделение соединения **I-75** с получением соединений **I75-a** и **I-75-b**



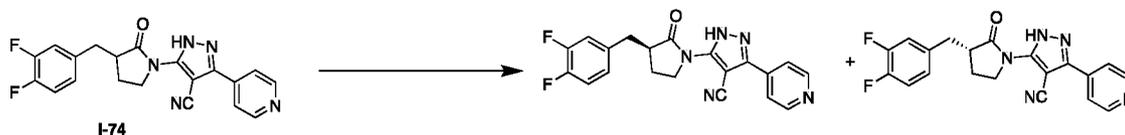
[000444] Соединение **I-75** растворяли в CH_2Cl_2 и метаноле и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiral ART SA, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 40% метанолом в CO_2 при скорости потока 50 мл/мин при давлении 125 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

- 15 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,90 мин на колонке Chiral ART SA, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и 125 бар.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,90 мин на колонке Chiral ART SA, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и 125 бар.

- 20 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 6,05 мин на колонке Chiral ART SA, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и 125 бар.

[000445] Способ Y: Хиральное разделение соединения **I-74** с получением соединений **I-74-a** и **I-74-b**



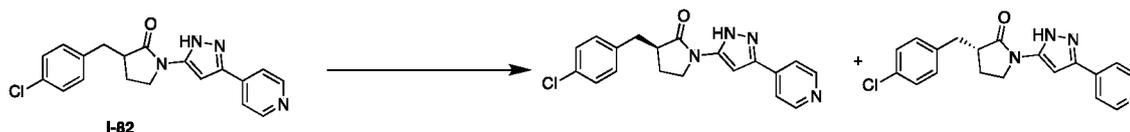
- 25 **[000446]** Соединение **I-74** (300 мг, 0,79 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AD 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя 0,2% метанольным раствором аммиака в CO_2 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,24 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при 4 мл/мин при 156 бар и обнаружении при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,04 мин на колонке Chiralpak AD-H,

- 5 4,6*100 мм, 5 мкм, элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при 4 мл/мин при 159 бар и обнаружении при 214 нм.

[000447] Способ Z: Хиральное разделение соединения **I-82** с получением соединений **I-82-a** и **I-82-b**

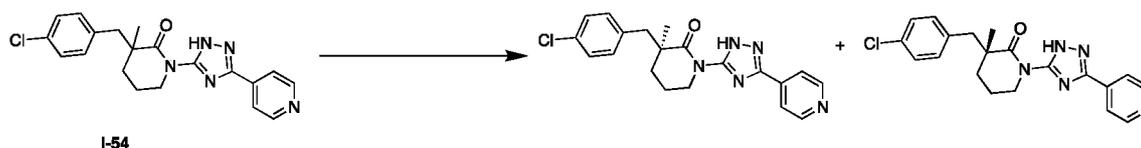


- 10 **[000448]** Соединение **I-82** (250 мг, 0,71 ммоль) растворяли в смеси метанола, ацетонитрила, этанола и изопропиламина и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанола в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин при давлении 99,5 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

- 15 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 14,89 мин на колонке Chiralpak AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанола в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, с обнаружением при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 15,14 мин на колонке AS, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанола в CO₂ при 2,4 мл/мин и 100 бар, с обнаружением при 254 нм.

- 20 **[000449]** Способ AA: Хиральное разделение соединения **I-54** с получением соединений **I-54-a** и **I-54-b**

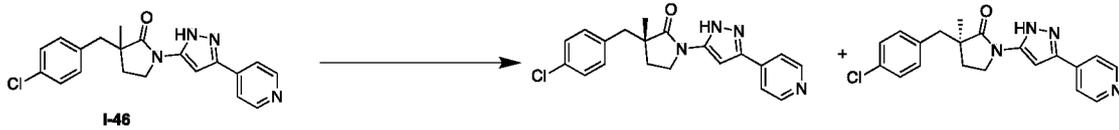


- [000450]** Соединение **I-54** (90 мг, 0,236 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке OD 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35, при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,33 мин на колонке OD-H 4,6*100 мм, 5 мкм, CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при 4 мл/мин при 120 бар и обнаружении при 214 нм.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,62 мин на колонке OD-H 4,6*100 мм, 5 мкм, CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при 4 мл/мин при 120 бар и обнаружении при 214 нм.

[000451] Способ АВ: Хиральное разделение соединения **I-46** с получением соединений **I-46-a** и **I-46-b**

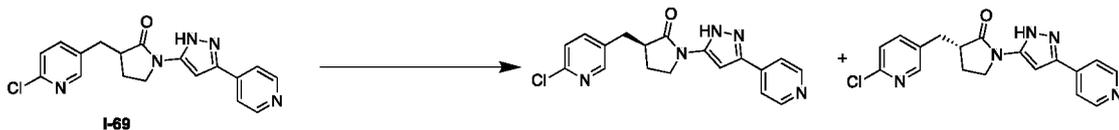


[000452] Соединение **I-46** (100 мг, 0,272 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм, элюируя 50% метанолом с 1,0% метанольного раствора аммиака в CO₂ при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,14 на колонке Chiralpak AS-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюируя 50% метанолом с 1,0% метанольного раствора аммиака в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар и обнаружении при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2.48 на колонке Chiralpak AS-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюируя 50% метанолом с 1,0% метанольного раствора аммиака в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар и обнаружении при 214 нм.

[000453] Способ АС: Хиральное разделение соединения **I-69** с получением соединений **I-69-a** и **I-69-b**

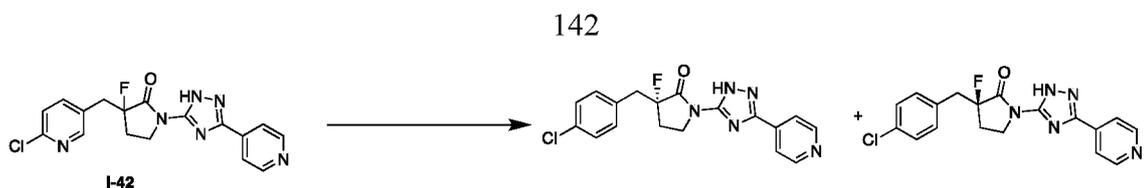


[000454] Соединение **I-69** (134 мг, 0,38 ммоль) растворяли в этаноле и очищали на колонке Chiralpak AS-V, 76,5 x 300 мм, 20 мкм, элюируя 30% этанола в гептане с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при скорости потока 275 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания – 3,02 мин на колонке Chirapak AS-H, 4,6 x 50 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при 0,8 мл/мин, с обнаружением при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания – 4,44 мин на колонке Chirapak AS-H, 4,6 x 50 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при 0,8 мл/мин, с обнаружением при 254 нм.

[000455] Способ АД: Хиральное разделение соединения **I-69** с получением соединений **I-69-a** и **I-69-b**

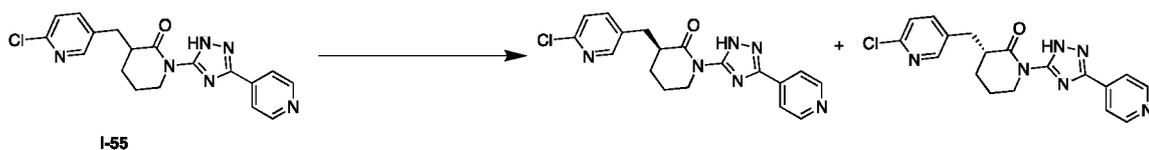


[000456] Указанное соединение (270 мг, 0,72 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OJ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 65/35, при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,058 мин на колонке Chiralpak OJ-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюируя смесью CO₂/EtOH [1% NH₃(7 М в MeOH)] = 80/20 при скорости потока 3 мл/мин при 2000 фунт/кв. дюйм (13790 кПа) и обнаружении при 214 нм.

10 Пик 2- хиральная ЖХ: время удерживания 3,447 мин на колонке Chiralpak OJ-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюируя смесью CO₂/EtOH [1% NH₃(7 М в MeOH)] = 80/20 при скорости потока 3 мл/мин при 2000 фунт/кв. дюйм (13790 кПа) и обнаружении при 214 нм.

[000457] Способ АЕ: Хиральное разделение соединения **I-55** с получением соединений **I-55-a** и **I-55-b**

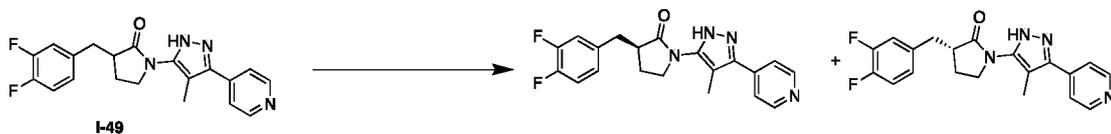


15 **[000458]** Соединение **I-55** (240 мг, 0,65 ммоль) растворяли в смеси метанола, ацетонитрила и муравьиной кислоты, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% изопропанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 7,05 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% изопропанолом в CO₂ при 4 мл/мин.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 8,36 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% изопропанолом в CO₂ при 4 мл/мин.

25 **[000459]** Способ АF: Хиральное разделение соединения **I-49** с получением соединений **I-49-a** и **I-49-b**



[000460] Соединение **I-49** (134 мг, 0,36 ммоль) растворяли в этаноле и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux A2, 21,2 мм x 250 мм,

5 мкм, элюируя 40% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при давлении 125 бар и скорости потока 50 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,43 мин на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора, при

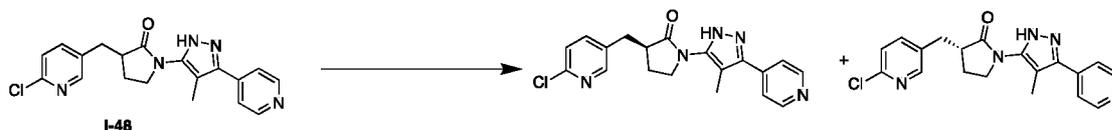
5 4 мл/мин и 125 бар, с обнаружением от 210 до 400 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,69 на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм,

5 мкм, элюируя 40% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин и 125 бар, с обнаружением от 210 до 400 нм.

[000461] Способ АГ: Хиральное разделение соединения **I-48** с получением

10 соединений **I-48-a** и **I-48-b**



[000462] Соединение **I-48** (100%, 165 мг, 0,449 ммоль) растворяли в этаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке a Lux A2, 21,2 мм x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при

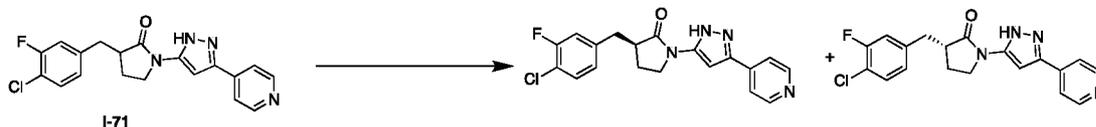
15 давлении 125 бар и скорости потока 50 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,25 на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин с обнаружением от 210 до 400 нм.

20 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,78 на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин с обнаружением от 210 до 400 нм.

[000463] Способ АН: Хиральное разделение соединения **I-71** с получением

соединений **I-71-a** и **I-71-b**



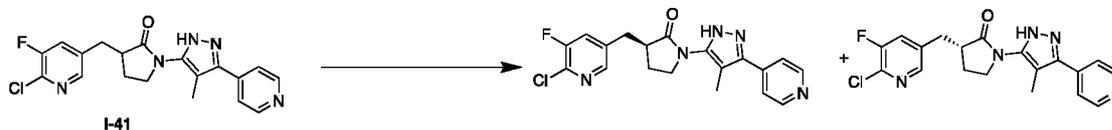
25 **[000464]** Соединение **I-71** (256 мг, 0,69 ммоль) растворяли в смеси CH₂Cl₂, этанола, гептана и изопропиламина и очищали на колонке Chiralcel AS-V, 76,5 x 500 мм, 20 мкм, элюируя 15% этанола в гептане с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при скорости потока 275 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

30 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,91 мин на колонке Chirapak AS-H, 4,6 x 50 мм, 5 мкм, элюирование 15% этанолом в CO₂ с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при 2,4 мл/мин и 100 бар, с обнаружением при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 5,11 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 50 мм, 5 мкм, элюирование 15% этанолом в CO₂ с 0,5% изопропиламина в качестве модификатора при 2,4 мл/мин и 100 бар, с обнаружением при 254 нм.

[000465] Способ AI: Хиральное разделение соединения **I-41** с получением

5 соединений **I-41-a** и **I-41-b**

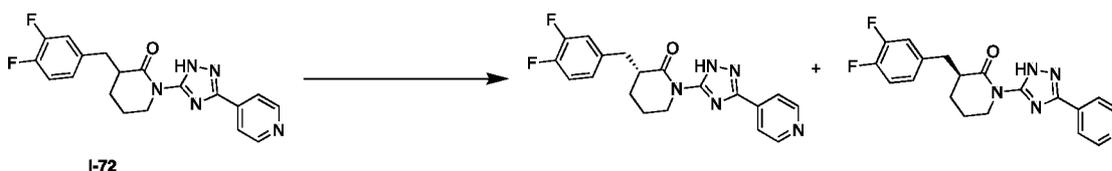


[000466] Соединение **I-41** (181 мг, 0,46 ммоль) растворяли в этаноле и очищали хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux A2, 21,2 мм x 250 мм, 5 мкм, элюируя 45% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 10 давлении 100 бар и скорости потока 50 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,80 мин на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 45% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин, с обнаружением от 210 до 400 нм.

15 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,14 мин на колонке Lux A2, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), элюирование 45% этанолом в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин, с обнаружением от 210 до 400 нм.

[000467] Способ AJ: Хиральное разделение соединения **I-72** с получением соединений **I-72-a** и **I-72-b**



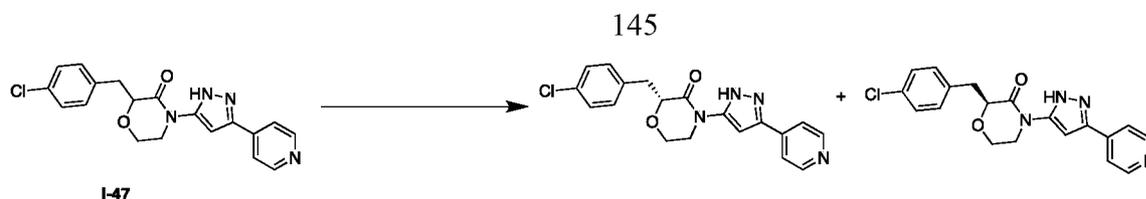
20 **[000468]** Соединение **I-72** (152 мг, 0,41 ммоль) растворяли в метаноле, ацетонитриле и муравьиной кислоте, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 40% метанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений.

25 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 8,47 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 17,87 мин на колонке Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 40% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин.

[000469] Способ АК: Хиральное разделение соединения **I-47** с получением

30 соединений **I-47-a** и **I-47-b**

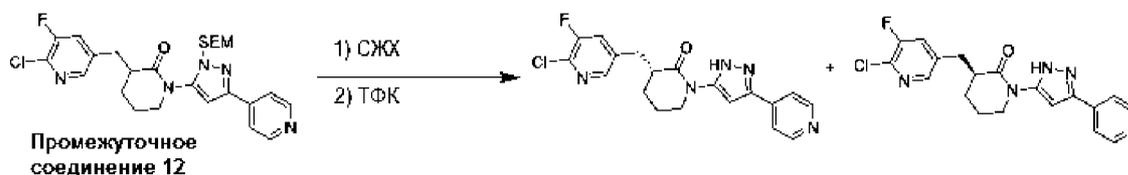


[000470] Соединение **I-47** (101 мг, 0,21 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 и метаноле и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux C3, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO_2 при скорости потока 50 мл/мин при давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,20 мин на колонке Lux C3, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO_2 при 4 мл/мин и 125 бар.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,79 мин на колонке Lux C3, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% этанолом в CO_2 при 4 мл/мин и 125 бар.

10 **[000471]** Способ AL: Хиральное разделение **промежуточного соединения 12** и снятие защиты с получением соединений **I-66-a** и **I-66-b**



[000472] **Промежуточное соединение 12** (220 мг, 0,43 ммоль) растворяли в ацетонитриле и очищали методом ВЭЖХ на колонке Chiralpak IG, 20 мм x 250 мм, 5 мкм, элюируя 10% изопропанола в ацетонитриле с 0,2% NH_3 при скорости потока 21 мл/мин, с получением указанных в заголовке соединений. Пик 1 повторно очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux A1, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 50% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при скорости потока 50 мл/мин при 125 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

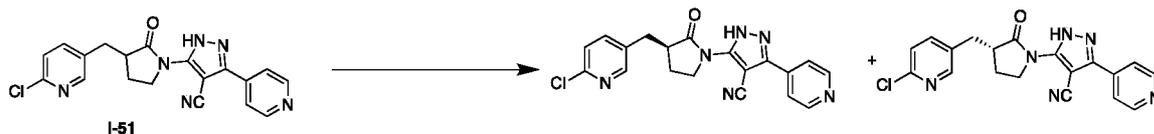
20 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,53 мин на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 60% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и 125 бар и обнаружении при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,69 мин на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 60% метанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при

25 4 мл/мин и 125 бар и обнаружении при 254 нм.

[000473] Отдельные энантиомеры (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и обрабатывали ТФК (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000474] Способ АМ: Хиральное разделение соединения **I-51** с получением соединений **I-51-a** и **I-51-b**



[000475] Соединение **I-51** (200 мг, 0,53 ммоль) растворяли в 30 мл метанола, затем
5 очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AY 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 40/60 при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

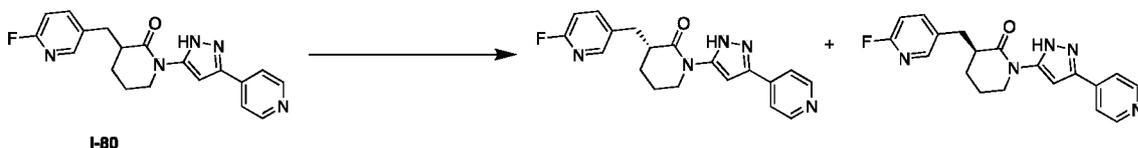
Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,87 мин на колонке Chiralpak OD-H,

10 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанолом (1% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 4,00 мл/мин при 153,1 бар и обнаружении при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,64 мин на колонке Chiralpak OD-H,

4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанолом (1% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 4,00 мл/мин при 151,1 бар и обнаружении при 214 нм.

15 **[000476]** Способ АН: Хиральное разделение соединения **I-80** с получением соединений **I-80-a** и **I-80-b**

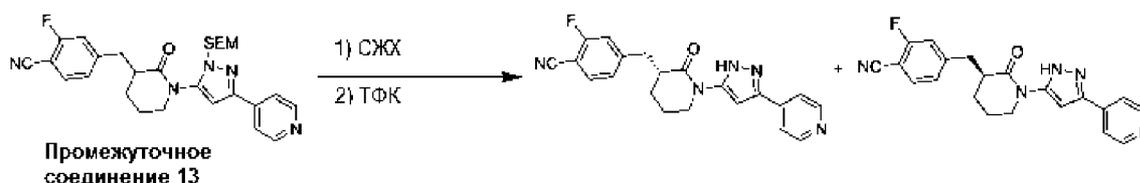


[000477] Соединение **I-80** (2,3 г, 6,5 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали
20 сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OZ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,02 мин на колонке Chiralpak OZ 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при
25 скорости потока 4 мл/мин и 155 бар и обнаружении при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,61 мин на колонке Chiralpak OZ 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 4 мл/мин и 154,7 бар и обнаружении при 260 нм.

[000478] Способ АО: Хиральное разделение промежуточного соединения **13** и
30 снятие защиты с получением соединений **I-81-a** и **I-81-b**



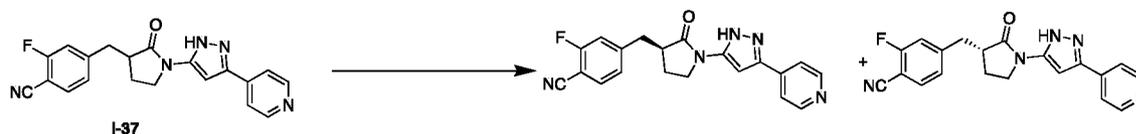
[000479] Промежуточное соединение **13** (642 мг, 1,27 ммоль) растворяли в этаноле и CH_2Cl_2 (3:1), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak IG, 20 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% этанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при скорости потока 50 мл/мин и давлении 100 бар, с получением

указанных в заголовке соединений.
Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,6 мин на колонке Chiralpak IG, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% этанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и давлении 125 бар.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,02 мин на колонке Chiralpak IG, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% этанолом в CO_2 с 0,2% NH_3 в качестве модификатора при 4 мл/мин и давлении 125 бар.

Отдельные энантиомеры (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и обрабатывали ТФК (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000480] Способ AP: Хиральное разделение соединения **I-37** с получением соединений **I-37-a** и **I-37-b**

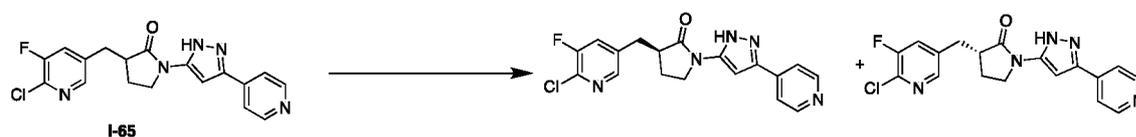


Соединение **I-37** (285 мг, 0,75 ммоль) растворяли в метаноле, ацетонитриле и муравьиной кислоте и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak IC, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 25% этанолом в CO_2 при скорости потока 15 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 10,99 мин на колонке Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 25% этанолом в CO_2 при 4 мл/мин.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 13,35 мин на колонке Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 25% этанолом в CO_2 при 4 мл/мин.

[000482] Способ AQ: Хиральное разделение соединения **I-65** с получением соединений **I-65-a** и **I-65-b**



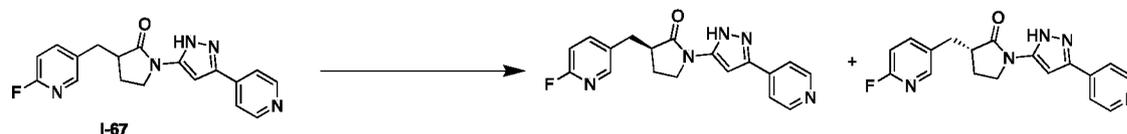
[000483] Соединение **I-65** (1,22 г, 3,28 ммоль) растворяли в метаноле (90 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,27 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 147,3 бар и обнаружении при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,44 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x

250 мм, 5 мкм, элюируя 20% этанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 149 бар и обнаружении при 260 нм.

[000484] Способ AR: Хиральное разделение соединения **I-67** с получением соединений **I-67-a** и **I-67-b**



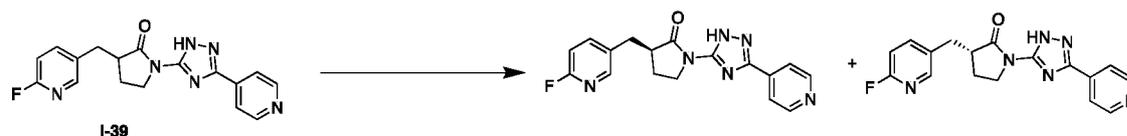
[000485] Соединение **I-67** (1,50 г, 4,45 ммоль) растворяли в метаноле (160 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,86 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование 25% этанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 149,4 бар и обнаружение при 265 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,32 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование 25% этанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при

149 бар и обнаружение при 265 нм.

[000486] Способ AS: Хиральное разделение соединения **I-39** с получением соединений **I-39-a** и **I-39-b**



[000487] Соединение **I-39** (690 мг, 2,04 ммоль) растворяли в метаноле (45 мл),

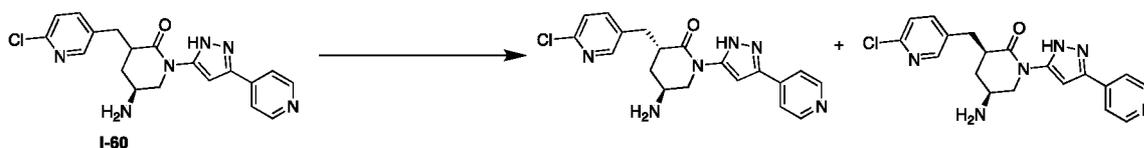
очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AS-H, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/EtOH (1,0% метанольный раствор аммиака) = 80/20

при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,487 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование смесью CO₂/MeOH [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] = 80/20 при 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа) и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,951 мин на колонке Chiralpak AS-H, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование смесью CO₂/MeOH [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] = 80/20 при 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа) и обнаружение при 214 нм.

[000488] Способ АТ: Хиральное разделение соединения **I-60** с получением соединений **I-60-a** и **I-60-b**

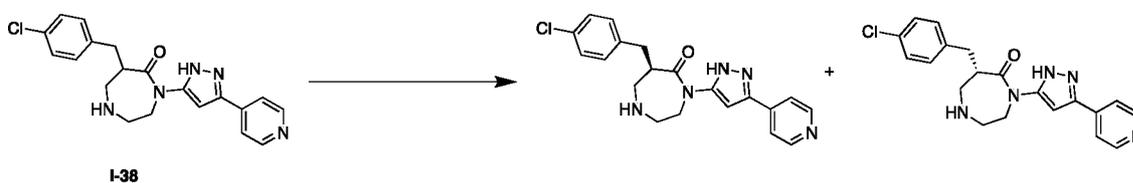


[000489] Соединение **I-60** (40 мг, 0,1 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,71 мин на колонке AS 4,6 x 100 мм, 3 мкм, элюирование смесью CO₂/ MeOH [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] = 75/25 при скорости потока 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа) и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,4 мин на колонке AS 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/ MeOH [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] = 75/25 при скорости потока 4 мл/мин при 152,9 бар и обнаружении при 214 нм.

[000490] Способ АУ: Хиральное разделение соединения **I-38** с получением соединений **I-38-a** и **I-38-b**

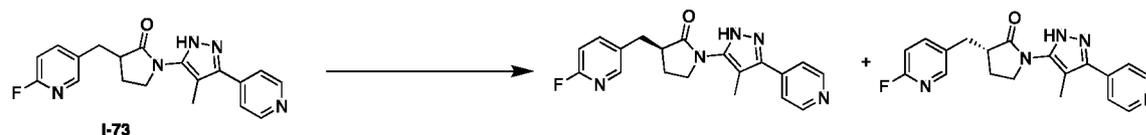


[000491] Соединение **I-38** (115 мг, 0.30 ммоль) растворяли в смеси метанола и диэтиламина, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralcel OJ-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% метанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин с 0,2% диэтиламина в качестве модификатора, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,09 мин на колонке Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанолом в CO₂ с 0,2% диэтиламина при 4 мл/мин и обнаружение при 220 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,74 мин на колонке Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанолом в CO₂ с 0,2% диэтиламина при 4 мл/мин и обнаружение при 220 нм.

[000492] Способ AV: Хиральное разделение соединения **I-73** с получением соединений **I-73-a** и **I-73-b**

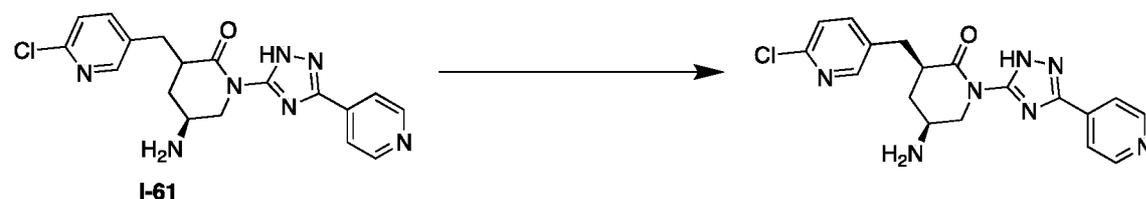


10 **[000493]** Соединение **I-73** (1,1 г, 3,13 ммоль) растворяли в смеси метанола и дихлорметана, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak OZ-H, 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2 % метанольный раствор аммиака) = 45/55 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

15 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,93 мин на колонке Chiralpak OZ-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанолом в CO₂ при 4,0 мл/мин при 152,9 бар и обнаружении при 265 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 5,49 мин на колонке chiralpak OZ-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанолом в CO₂ при 4,0 мл/мин при 157,3 бар и обнаружении при 265 нм.

20 **[000494]** Способ AW: Хиральное разделение соединения **I-61** с получением соединений **I-61-a** и **I-61-b**

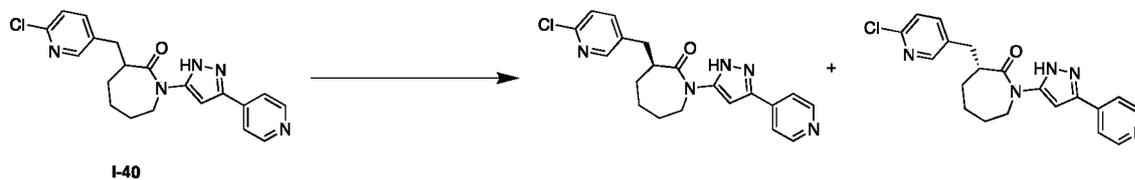


25 **[000495]** Соединение **I-61** (30 мг, 0,08 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,61 мин на колонке AS 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/ MeOH (0,2% раствор аммиака в MeOH) = 75/25 при скорости потока 4 мл/мин при 153,2 бар и обнаружении при 214 нм.

[000496] Способ АХ: Хиральное разделение соединения **I-40** с получением

5 соединений **I-40-a** и **I-40-b**

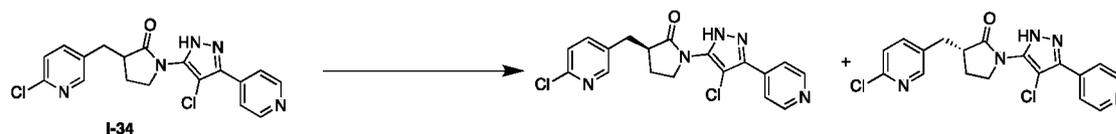


[000497] Соединение **I-40** (25 мг, 0,07 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralcel OD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 15% метанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 8,13 мин на колонке Chiralcel OD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 20% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 10,60 мин на колонке Chiralcel OD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 20% метанолом в CO₂ при 4 мл/мин при 100 бар и обнаружение при 254 нм.

[000498] Способ АУ: Хиральное разделение соединения **I-34** с получением соединений **I-34-a** и **I-34-b**

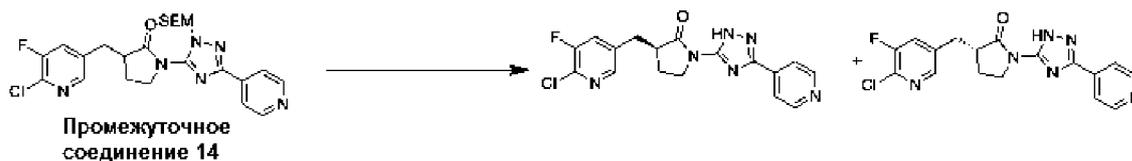


20 **[000499]** Соединение **I-34** (1,70 г, 4,38 ммоль) растворяли в метаноле (140 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OX, 20 X 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,5% метанольный раствор аммиака) = 40/60 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

25 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,48 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 55/45 при скорости потока 4 мл/мин при 160,5 бар и обнаружение при 265 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,35 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 30 55/45 при скорости потока 4 мл/мин при 162,1 бар и обнаружение при 265 нм.

[000500] Способ AZ: Хиральное разделение **промежуточного соединения 14** и снятие защиты с получением соединений **I-78-a** и **I-78-b**



[000501] Промежуточное соединение 14 (1 г, 1,99 ммоль) растворяли в метаноле

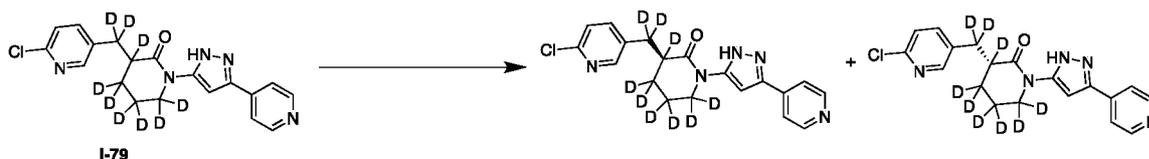
5 (25 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OX, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/МЕОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 45/55 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

10 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,2 мин на колонке Chiralpak IG, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование 60% метанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 157,3 бар и обнаружение при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,77 мин на колонке Chiralpak IG, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование 60% метанолом в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 149 бар и обнаружение при 260 нм.

15 Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂ и обрабатывали ТФК. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000502] Способ ВА: Хиральное разделение соединения **I-79** с получением соединений **I-79-a** и **I-79-b**



20 **[000503]** Соединение **I-79** (700 мг, 1,9 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,4% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в

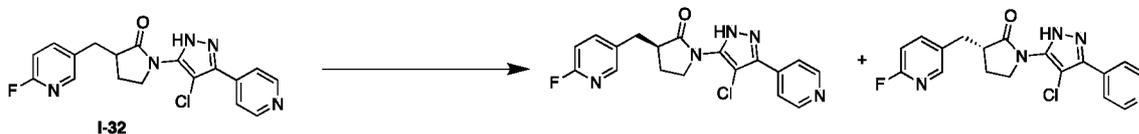
25 заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,17 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при скорости потока 4 мл/мин и 145,5 бар и обнаружение при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,61 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при скорости потока 4 мл/мин и 150,5 бар и обнаружение при 260 нм.

[000504] Способ ВВ: Хиральное разделение соединения **I-32** с получением

5 соединений **I-32-a** и **I-32-b**



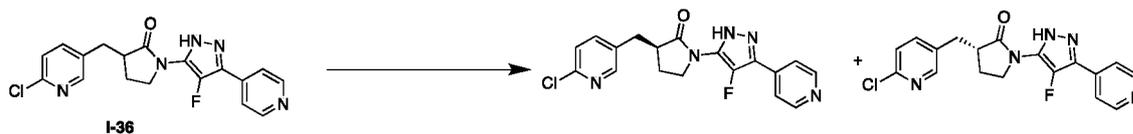
[000505] Соединение **I-32** (1500 мг, 4,04 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке OX, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 45/55 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,22 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование с использованием 0,2% метанола в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 157,3 бар и обнаружение при 260 нм.

15 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,99 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование с использованием 0,2% метанола в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин при 158,1 бар и обнаружение при 260 нм.

[000506] Способ ВС: Хиральное разделение соединения **I-36** с получением

соединений **I-36-a** и **I-36-b**

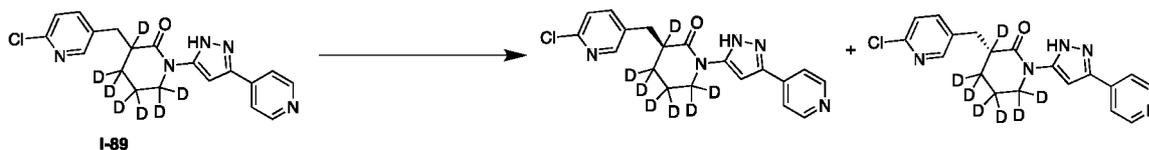


20 **[000507]** Соединение **I-36** (580 мг, 1,56 ммоль) растворяли в 80 мл смеси метанола и дихлорметана, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OX 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/ (MeOH/ACN (0,2% метанольный раствор аммиака) = 1:1) = 55/45 при скорости потока 110 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,29 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 4,00 мл/мин при 163,8 бар и обнаружение при 214 нм.

30 Пик 2 - хиральная ЖХ: Время удерживания 3,02 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 4,00 мл/мин при 164,7 бар и обнаружение при 214 нм.

[000508] Способ ВD: Хиральное разделение соединения **I-89** с получением соединений **I-89-a** и **I-89-b**

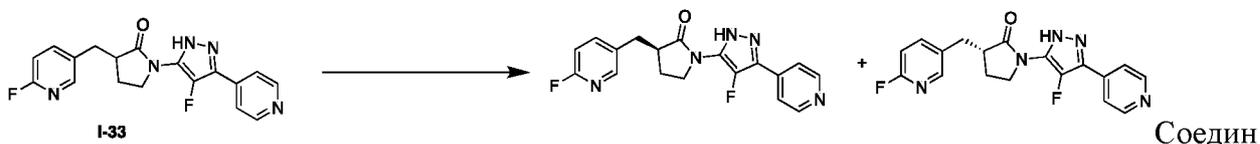


[000509] Соединение **I-89** (800 мг, 2,1 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/MeOH:ацетонитрил (3:2)/(0,2% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,98 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/MeOH:ацетонитрил:раствор аммиака в MeOH (3:2:0,2%) = 65/35 при скорости потока 4 мл/мин и 146,5 бар и обнаружение при 255 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,26 мин на колонке Chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/MeOH:ацетонитрил:раствор аммиака в MeOH (3:2:0,2%) = 65/35 при скорости потока 4 мл/мин и 145,5 бар и обнаружение при 255 нм.

[000510] Способ ВЕ: Хиральное разделение соединения **I-33** с получением соединений **I-33-a** и **I-33-b**

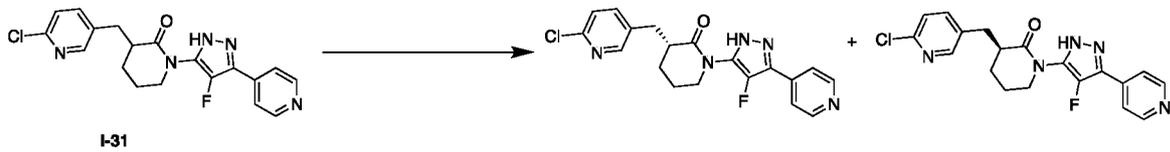


Соединение **I-33** (800 мг, 2,25 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке OX, 20 * 250 мм, 10 мкм, элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,64 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 55/45 при скорости потока 4 мл/мин при 163,2 бар и обнаружение при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,17 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 55/45 при скорости потока 4 мл/мин при 156,6 бар и обнаружение при 260 нм.

[000511] Способ ВF: Хиральное разделение соединения **I-31** с получением соединений **I-31-a** и **I-31-b**

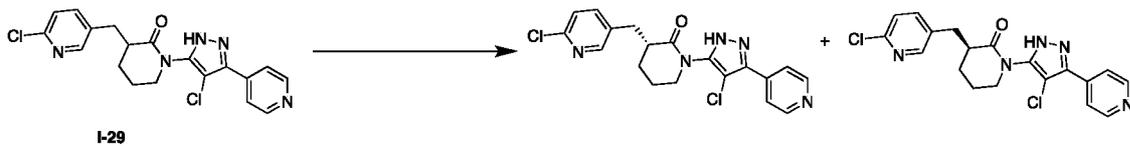


[000512] Соединение **I-31** (480 мг, 1,25 ммоль) растворяли в 25 мл смеси метанола и дихлорметана, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OX 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/(MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,92 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,00 мл/мин при 154,4 бар и обнаружение при 214 нм.

10 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,64 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,00 мл/мин при 148,7 бар и обнаружение при 214 нм.

[000513] Способ ВГ: Хиральное разделение соединения **I-29** с получением соединений **I-29-a** и **I-29-b**

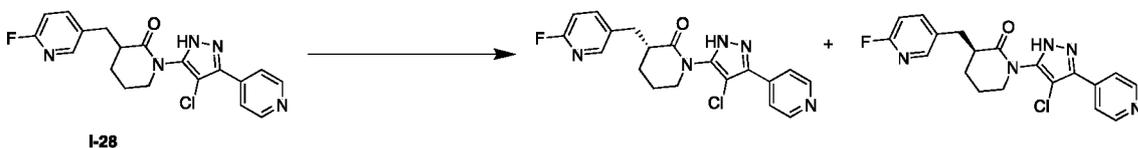


15 **[000514]** Соединение **I-29** (1900 мг, 4,74 ммоль) растворяли в метаноле и дихлорметане, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OZ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/(MeOH/ACN (0,2% метанольный раствор аммиака) = 1:1) = 45/55 при скорости потока 120 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,76 мин на колонке Chiralpak OZ-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 55% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,0 мл/мин при 155,6 бар и обнаружение при 214 нм.

25 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,53 мин на колонке Chiralpak OZ-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 55% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,0 мл/мин при 152,9 бар и обнаружение при 214 нм.

[000515] Способ ВН: Хиральное разделение соединения **I-28** с получением соединений **I-28-a** и **I-28-b**



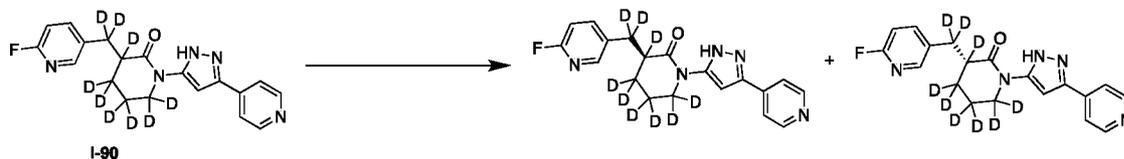
[000516] Соединение **I-28** (1300 мг, 3,38 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OX 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 45/55 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением

5 указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,92 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,00 мл/мин при 154,4 бар и обнаружение при 265 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,64 мин на колонке Chiralpak OX-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанолом (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,00 мл/мин при 148,7 бар и обнаружении при 265 нм.

[000517] Способ VI: Хиральное разделение соединения **I-90** с получением соединений **I-90-a** и **I-90-b**

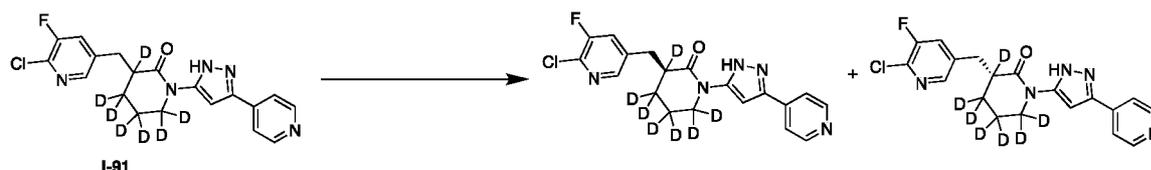


15 **[000518]** Соединение **I-90** (940 мг, 2,6 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

20 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,36 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 4 мл/мин и 147,8 бар и обнаружение при 260 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,89 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/МЕОН (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 4 мл/мин и 147,8 бар и обнаружение при 260 нм.

[000519] Способ VII: Хиральное разделение соединения **I-91** с получением соединений **I-91-a** и **I-91-b**



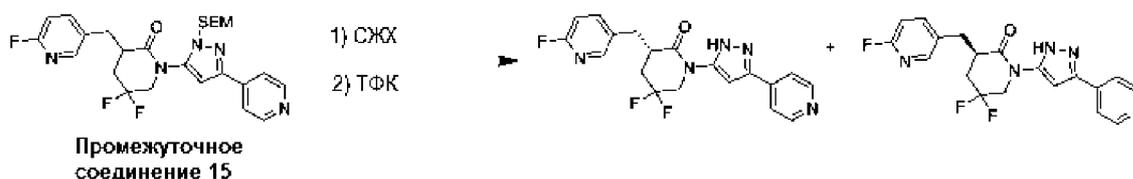
30 **[000520]** Соединение **I-91** (1,2 г, 3,1 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм,

10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/ЭТОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 50/50 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,05 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/ЭТОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при скорости потока 3 мл/мин и 138,9 бар и обнаружение при 265 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,99 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/ЭТОН (1,0% метанольный раствор аммиака) = 65/35 при скорости потока 3 мл/мин и 140,6 бар и обнаружение при 265 нм.

10 **[000521]** Способ ВК: Хиральное разделение **промежуточного соединения 15** с последующим снятием защиты с получением соединений **I-93-a** и **I-93-b**

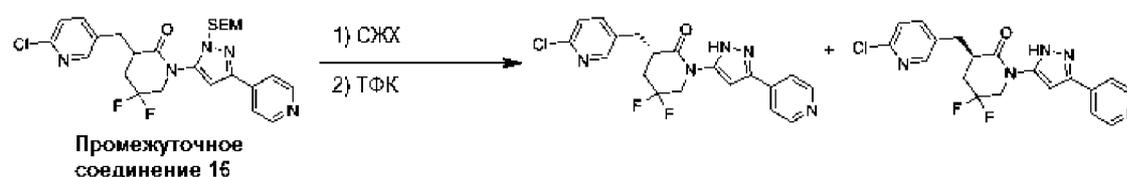


15 **[000522]** Промежуточное соединение 15 (220 мг, 0,34 ммоль) растворяли в метаноле и изопропанолем и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюируя 30% изопропанолом в CO₂ при скорости потока 15 мл/мин с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,78 на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% изопропанолом в CO₂ при 4 мл/мин с обнаружением при 254 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 4,10 на колонке Chiralpak AD-H, 10 x 250 мм, 5 мкм, элюирование 30% изопропанолом в CO₂ при 4 мл/мин с обнаружением при 254 нм. Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂, обрабатывали ТФК, затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

20 **[000523]** Способ ВЛ: Хиральное разделение **промежуточного соединения 16** с последующим снятием защиты с получением соединений **I-92-a** и **I-92-b**



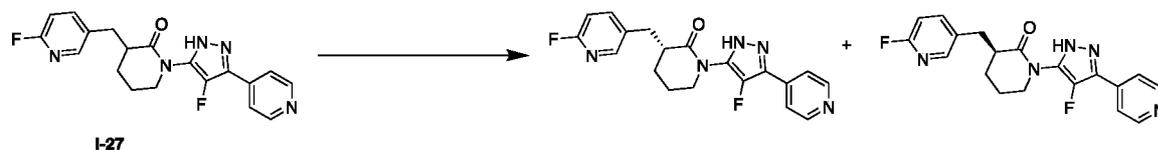
25 **[000524]** Промежуточное соединение 16 (290 мг, 0,54 ммоль) растворяли в этаноле и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux A1, 21,2 мм x 250 мм, 5 мкм, элюируя 50% этанола CO₂ при скорости потока 50 мл/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,20 на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанола в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин при 100 бар, и обнаружение при 210 – 400 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 5,65 на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанола в CO₂ с 0,2% NH₃ в качестве модификатора при 4 мл/мин и 100 бар, и обнаружение при 210 – 400 нм.

Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂, обрабатывали ТФК, затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000525] Способ ВМ: Хиральное разделение соединения **I-27** с получением соединений **I-27-a** и **I-27-b**

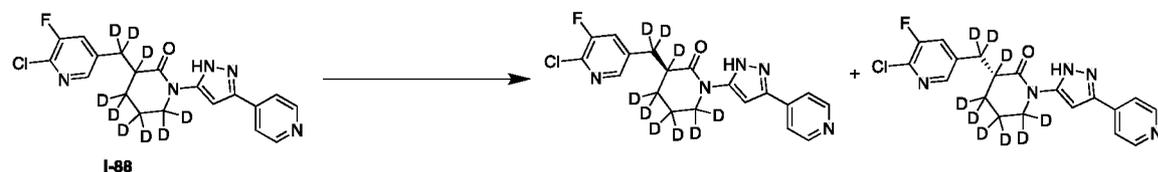


[000526] Соединение **I-27** (1060 мг, 2,87 ммоль) растворяли в метаноле, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Chiralpak OZ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/ (MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака)) = 45/55 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,463 мин на колонке Chiralpak OZ-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 35% метанола (0,2% NH₃ (7 М в метаноле)) в CO₂ при 3,0 мл/мин при 137,9 бар, и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,877 мин на колонке Chiralpak OZ-3, 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 35% метанола (0,2% NH₃ (7 М в метаноле)) в CO₂ при 3,0 мл/мин при 137,9 бар, и обнаружение при 214 нм.

[000527] Способ ВН: Хиральное разделение соединения **I-88** с получением соединений **I-88-a** и **I-88-b**

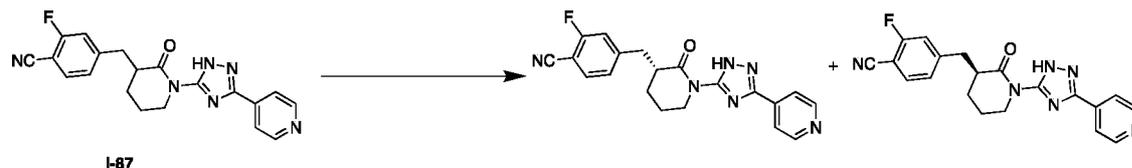


[000528] Соединение **I-88** (1,1 г, 2,8 ммоль) растворяли в смеси метанола и дихлорметана, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/ЕТОН (0,5% метанольный раствор аммиака) = 55/45 при скорости потока 80 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,49 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/EtOH (1% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 3 мл/мин и 147,8 бар, и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,86 мин на колонке chiralpak AS 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование смесью CO₂/EtOH (1% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 3 мл/мин и 149,5 бар, и обнаружение при 214 нм.

[000529] Способ ВО: Хиральное разделение соединения **I-87** с получением соединений **I-87-a** и **I-87-b**

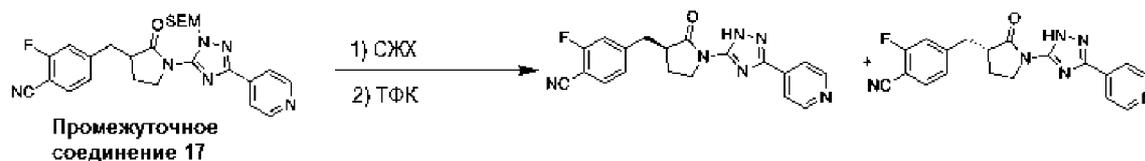


10 **[000530]** Соединение **I-87** (1,5 г, 4,0 ммоль) растворяли в смеси метанола и дихлорметана, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS-H, 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/МЕОН (0,2 % метанольный раствор аммиака) = 70/30 при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

15 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,47 мин на колонке chiralpak AS-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 25% метанола в CO₂ при 3,0 мл/мин при 140,1 бар, и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,87 мин на колонке chiralpak AS-H, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 25% метанола в CO₂ при 3,0 мл/мин при 140,4 бар, и обнаружение при 214 нм.

20 **[000531]** Способ ВР: Хиральное разделение промежуточного соединения **17** с последующим снятием защиты с получением соединений **I-26-a** и **I-26-b**



25 **[000532]** Промежуточное соединение **17** (3000 мг, 6,1 ммоль) растворяли в метаноле, очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak RR WHELK 20*250 мм, 10 мкм, элюирование 25% этанолом в CO₂ при скорости потока 80 г/мин и давлении 150,4 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

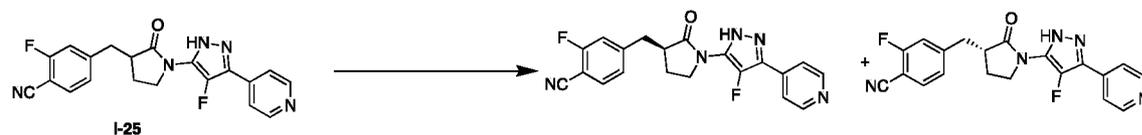
30 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,73 мин на колонке Chiralpak R-R-Whelk-O1, 4,6 X 250 мм, 5 мкм, элюирование 25,0% этанола в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар, и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,29 мин на колонке Chiralpak R-R-Whelk-O1, 4,6 X 250 мм, 5 мкм, элюирование 25,0% этанола в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар, и обнаружение при 214 нм.

Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂, обрабатывали ТФК, затем

5 концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000533] Способ ВQ: Хиральное разделение соединения **I-25** с получением соединений **I-25-a** и **I-25-b**



[000534] Соединение **I-25** (930 мг, 2,45 ммоль) растворяли в метаноле и

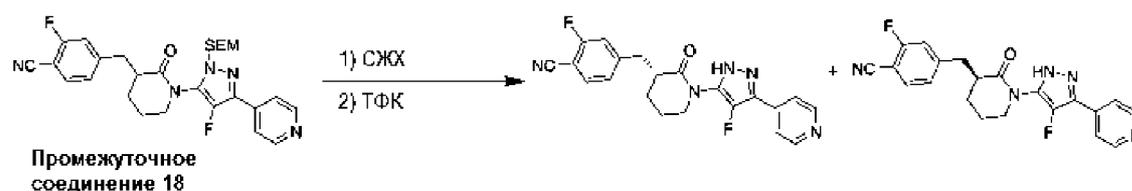
10 дихлорметане, очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak IC-3 20x250 мм, 10 мкм, элюирование 40% этанолом в CO₂ при скорости потока 100 г/мин и давлении 150,4 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,783 мин на колонке Chiralpak IC-3 4,5*100 мм, 5 мкм, элюирование 40,0% этанола в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар, и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,382 мин на колонке Chiralpak IC-3 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 40,0% этанола в CO₂ при 3 мл/мин при 100 бар, и обнаружение при 214 нм.

[000535] Способ BR: Хиральное разделение промежуточного соединения **18** с последующим снятием защиты с получением соединений **I-86-a** и **I-86-b**

20



[000536] Промежуточное соединение **18** (2 г, 3,82 ммоль) растворяли в MeOH, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak OX-H (4,6*100 мм, 5 мкм), элюируя 35% метанола в CO₂ при скорости потока 3 мл/мин и давлении 149,7 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

25

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,91 мин на колонке Chiralpak OX, 4,6 * 100 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанола в CO₂ при 3 мл/мин и 149,7 бар, и обнаружение при 230 нм.

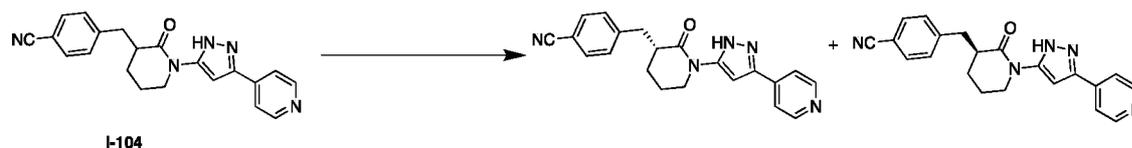
Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,26 мин на колонке Chiralpak OX, 4,6 * 100 мм, 5 мкм, элюирование 35% метанола в CO₂ при 3 мл/мин и 145,2 бар, и обнаружение при 230 нм.

Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂, обрабатывали ТФК, затем

5 концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

[000537]

[000538] Способ BS: Хиральное разделение соединения **I-104** с получением соединений **I-104-a** и **I-104-b**



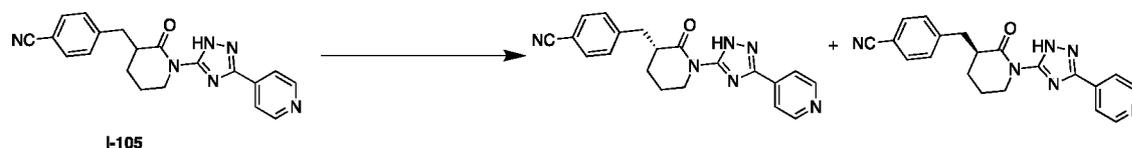
10 [000539] Соединение **I-104** (370 мг, 1,0 ммоль) растворяли в смеси метанола, затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak OZ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/ (MeOH/MeCN (0,2% метанольный раствор аммиака)= 9:1) = 50/50 при скорости потока 120 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

15 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,695 мин на колонке Chiralpak OZ, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанола (0,2% метанольный раствор аммиака) в CO₂ при 3,0 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 3,574 мин на колонке Chiralpak OZ, 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% метанола (0,2% метанольный раствор аммиака) в

20 CO₂ при 3,0 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000540] Способ BT: Хиральное разделение соединения **I-105** с получением соединений **I-105-a** и **I-105-b**



25 [000541] Соединение **I-105** (330 мг, 0,92 ммоль) растворяли в смеси метанола и дихлорметана (80 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS-H 20*250 мм, 10 мкм (Regis), элюируя смесью CO₂/ИПС (0,5% метанольный раствор аммиака) = 40/60 при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

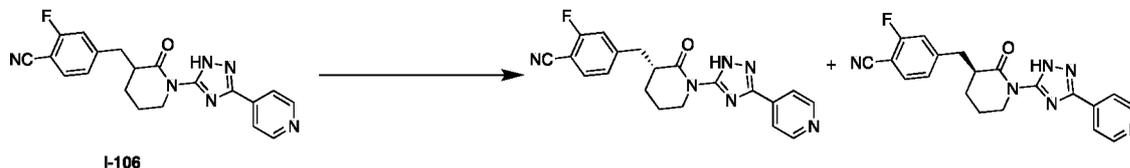
Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,062 мин на колонке Chiralpak AS-3

30 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 35% ИПС [1% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,781 мин на колонке chiralpak AS-H 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 35% ИПС [1% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3,0 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000542] Способ ВU: Хиральное разделение соединения **I-106** с получением

5 соединений **I-106-a** и **I-106-b**



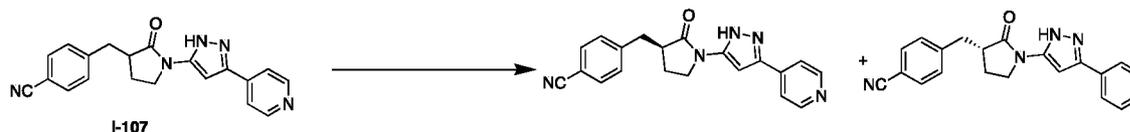
[000543] Соединение **I-106** (450 мг, 1,2 ммоль) растворяли в метаноле и дихлорметане (55 мл), затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке OZ 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂ / (MeOH / CAN (2% метанольный раствор аммиака) = 1:1) = 50/50 при скорости потока 120 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,984 мин на колонке chiralpak OZ 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% MeOH/MeCN=3/2[0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при скорости потока 3 мл/мин и 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

15 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,682 мин на колонке chiralpak OZ 4,6*100 мм, 5 мкм, элюирование 45% MeOH/MeCN=3/2[0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при скорости потока 3 мл/мин и 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000544] Способ ВV: Хиральное разделение соединения **I-107** с получением

соединений **I-107-a** и **I-107-b**

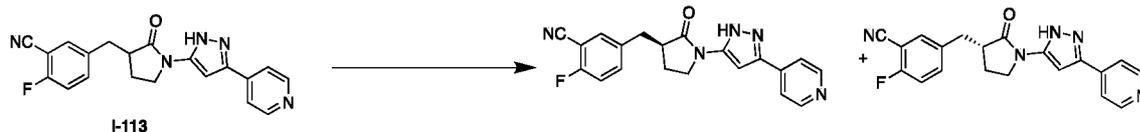


20 **[000545]** Соединение **I-107** (550 мг, 1,6 ммоль) растворяли в метаноле и дихлорметане (80 мл), очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке chiralpak AS 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,404 мин на колонке Chiralpak AS-3 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 20% ИПС [1% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

30 Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,891 мин на колонке Chiralpak AS-3 4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 20,0% ИПС [1% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3 мл/мин при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000546] Способ BW: Хиральное разделение соединения **I-113** с получением соединений **I-113-a** и **I-113-b**

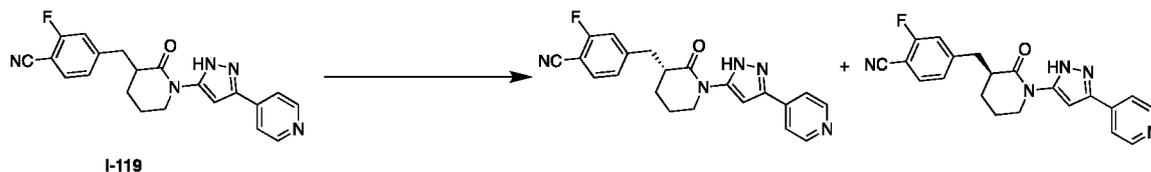


Соединение **I-113** (800 мг, 2,21 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл), очищали
5 сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке AS 20*250 мм, 10 мкм (Regis),
элюируя смесью CO₂/MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) = 60/40 при скорости
потока 100 г/мин и давлении 100 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,949 мин на колонке Chiralpak OJ-3
4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 20% ИПС [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3 мл/мин
10 при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,369 мин на колонке Chiralpak OJ-3
4,6*100 мм, 3 мкм, элюирование 20% ИПС [0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при 3 мл/мин
при 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000547] Способ BV: Хиральное разделение соединения **I-119** с получением
15 соединений **I-119-a** и **I-119-b**

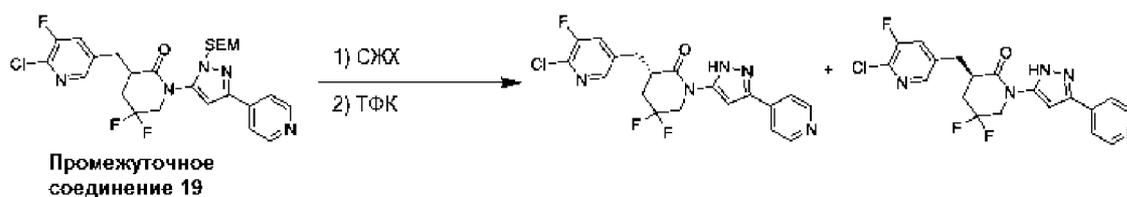


Соединение **I-119** (450 мг, 1.2 ммоль) растворяли в метаноле и дихлорметане (55 мл),
затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке OZ 20*250 мм,
10 мкм (Daicel), элюируя смесью CO₂ / (MeOH / CAN (0,2% метанольный раствор
20 аммиака) = 1:1) = 50/50 при скорости потока 120 г/мин и давлении 100 бар, с получением
указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,984 мин на колонке chiralpak OZ 4,6*100 мм,
5 мкм, элюирование 45% MeOH/MeCN=3/2[0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при скорости
потока 3 мл/мин и 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

25 Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,682 мин на колонке chiralpak OZ 4,6*100 мм,
5 мкм, элюирование 45% MeOH/MeCN=3/2[0,2% NH₃(7 М в MeOH)] в CO₂ при скорости
потока 3 мл/мин и 2000 фунт/кв.дюйм (13790 кПа), и обнаружение при 214 нм.

[000548] Способ VX: Хиральное разделение промежуточного соединения **19** с
последующим снятием защиты с получением соединений **I-83-a** и **I-83-b**



[000549] Промежуточное соединение 19 (460 мг, 0,70 ммоль) растворяли в этаноле и очищали сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Lux A1, 21,2 мм x 250 мм, 5 мкм, элюируя 50% этанола в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин при давлении 125 бар, с получением указанных в заголовке соединений.

Пик 1 - хиральная ЖХ: время удерживания 1,10 мин на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанола в CO₂ при 4 мл/мин с 0,2% NH₃ в качестве модификатора, и обнаружение при 210 – 400 нм.

Пик 2 - хиральная ЖХ: время удерживания 2,84 мин на колонке Аму-С, 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм, элюирование 50% этанола в CO₂ при 4 мл/мин с 0,2% NH₃ в качестве модификатора, и обнаружение при 210 – 400 нм.

Отдельные энантиомеры растворяли в CH₂Cl₂, обрабатывали ТФК, затем концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 2. Характеристика соединений.

15 **[000550]** Методы ЖХМС:

[000551] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа А:

ИЭР в режиме +/- ионов, 150-850 Да

Колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18, кат. № 00D-4498-AN, 2,1 x 100 мм, 1,7 мкм

20 Температура: 40 °С

Градиент:

Время (мин)	0,1% муравьиной кислоты в воде	ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0	95%	5%	0,6
5,30	0%	100%	0,6
5,80	0%	100%	0,6
5,82	95%	5%	0,6
7,00	95%	5%	0,6

[000552] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа В:

ИЭР в режиме +/- ионов, 150-850 Да

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, кат. № 00D-4453-B0, 2,0 x 100 мм,
3,0 мкм

Температура: 40 °С

Градиент:

Время (мин)	2 мМ водный раствор бикарбоната аммония	ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0	95%	5%	0,6
5,50	0%	100%	0,6
5,90	0%	100%	0,6
5,92	95%	5%	0,6
7,00	95%	5%	0,6

5

[000553] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа С:

ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да

Колонка: Waters UPLC® ВЕН™ C18, кат. № 186002352, 2,1 x 100 мм,
1,7 мкм

10

Температура: 40 °С

Градиент:

Время (мин)	2 мМ водный раствор бикарбоната аммония	ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0	95%	5%	0,6
5,30	0%	100%	0,6
5,80	0%	100%	0,6
5,82	95%	5%	0,6
7,00	95%	5%	0,6

[000554] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа D:

ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да

Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм

15

Температура: 40 °С

Градиент:

Время (мин)	10 мМ водный раствор бикарбоната аммония	Ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,20	5%	95%	2,0
3,00	5%	95%	2,0

[000555] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа E:
ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да
Колонка: XBridge SB-C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм
5 Температура: 40 °С
Градиент:

Время (мин)	10 мМ водный раствор бикарбоната аммония	Ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,40	5%	95%	2,0
4,30	5%	95%	2,0

[000556] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа F:
ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да
10 Колонка: Sunfire C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм
Температура: 50 °С
Градиент:

Время (мин)	10 мМ водный раствор бикарбоната аммония	Ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,40	5%	95%	2,0
3,00	5%	95%	2,0

[000557] Аналитическая ЖХ/МС, метод анализа G:

ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да

Колонка: Waters UPLC® BEH™ C18, кат. № 186005297, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Температура: 40 °С

Градиент:

Время (мин)	0,1% муравьиной кислоты в воде	0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	0,9
1,10	0%	100%	0,9
2,45	0%	100%	0,9
3,85	95%	5%	0,9
5,35	95%	5%	0,9

5

[000558] Аналитическая ЖХ/МС, метод Н:

ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да

Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм

Температура: 45 °С

Градиент:

10

Время (мин)	0,05% ТФК в воде	0,05% ТФК в ацетонитриле	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,30	5%	95%	2,0
3,00	5%	95%	2,0

[000559] Аналитическая ЖХ/МС, метод I:

ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да

Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм

Температура: 50 °С

Градиент:

15

20

Время (мин)	10 мМ водный раствор бикарбоната аммония	Ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,40	5%	95%	2,0
3,00	5%	95%	2,0

[000560] Аналитическая ЖХ/МС, метод J:
ИЭР в режиме +/- ионов, 100-1000 Да
Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм
Температура: 40 °С
Градиент:

5

Время (мин)	10 мМ водный раствор бикарбоната аммония	Ацетонитрил	Поток (мл/мин)
0,00	95%	5%	2,0
1,40	5%	95%	2,0
3,10	5%	95%	2,0

[000561] Результаты представлены в таблице 1:

Таблица 1.

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-1-a	A	1,13	368,1
I-1-b	A	1,01	368,2
I-2-a	A	1,44	382,2
I-3-a	A	0,99	382,2
I-4	D	1,68	354
I-4* (пик 1)	D	1,71	354
I-4* (пик 2)	D	1,71	354
I-5	D	1,79	368
I-5* (пик 1)	A	1,79	368
I-5* (пик 2)	A	1,79	368

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-6	A	1,71	367
I-6* (пик 1)	A	1,71	367
I-6* (пик 2)	A	1,71	367
I-7	A	1,92	338,2
I-7* (пик 1)	A	1,92	338,2
I-7* (пик 2)	A	1,92	338,2
I-8	A	2,25	372,1, 374,1
I-8* (пик 1)	A	2,25	372,2, 374,2
I-8* (пик 2)	A	2,25	372,2, 374,2
I-9	A	1,45	355,1, 357,1
I-9* (пик 1)	A	1,49	355,2, 357,1
I-9* (пик 2)	A	1,49	355,2, 357,1
I-10	A	2,57	386,2
I-11	A	2,02	356,2
I-11* (пик 1)	A	2,02	356,2
I-11* (пик 2)	A	2,02	356,2
I-12	A	2,95	482,3
I-13	A	2,34	370,2
I-14	A	2,13	371,2, 373,2
I-15	A	2,06	353,2, 355,2
I-16	A	1,92	355,2
I-16* (пик 1)	A	1,92	355,2
I-16* (пик 2)	A	1,92	355,2
I-17	A	1,45	354,2, 356,1
I-18	A	1,69	373,2, 375,2
I-19	A	2,19	367,2
I-19* (пик 1)	A	2,20	367,2, 369,2
I-19* (пик 2)	A	2,20	367,2, 369,2
I-20	A	2,25	385,2, 387,2
I-20* (пик 1)	A	2,25	385,2, 387,2
I-20* (пик 2)	A	2,25	385,2, 387,3
I-21	A	1,56	368,2, 370,2
I-21* (пик 1)	A	1,57	368,2, 370,2

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-21* (пик 2)	A	1,57	368,2, 370,3
I-22	A	2,05	369,2
I-23	D	1,40	353,0
I-23* (пик 1)	D	1,40	353,0
I-23* (пик 2)	D	1,40	353,0
I-24	D	1,54	387,0
I-24* (пик 1)	D	1,54	387,0
I-24* (пик 2)	D	1,54	387,0
I-25	E	1,43	380,0
I-25* (пик 1)	I	1,35	380,0
I-25* (пик 2)	I	1,35	380,0
I-26	H	1,31	363,1
I-26* (пик 1)	E	1,40	363,1
I-26* (пик 2)	E	1,40	363,1
I-27	I	1,23	369,1
I-27* (пик 1)	D	1,53	369,1
I-27* (пик 2)	I	1,22	369,1
I-28	I	1,25	385,1
I-28* (пик 1)	I	1,25	385,1
I-28* (пик 2)	D	1,50	385,1
I-29	I	1,28	401,1
I-29* (пик 1)	D	1,52	401,1
I-29* (пик 2)	I	1,28	401,1
I-30	A	1,26	355,1
I-31	D	1,51	385,1
I-31* (пик 1)	I	1,26	385,1
I-31* (пик 2)	I	1,26	385,1
I-32	I	1,23	371,9
I-32* (пик 1)	I	1,20	371,9
I-32* (пик 2)	I	1,20	371,9
I-33	D	1,41	356,0
I-33* (пик 1)	D	1,47	356,0
I-33* (пик 2)	D	1,46	356,0

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-34	I	1,29	387,9
I-34* (пик 1)	I	1,27	387,9
I-34* (пик 2)	I	1,37	387,9
I-35	A	1,13	355,2
I-36	E	1,26	371,1
I-36* (пик 1)	H	1,34	371,1
I-36* (пик 2)	E	1,27	371,1
I-37	A	1,73	362,2
I-37* (пик 1)	A	1,74	362,2
I-37* (пик 2)	A	1,74	362,2
I-38	A	1,06	383,2, 385,2
I-38* (пик 1)	C	1,73	383,2, 385,2
I-38* (пик 2)	C	1,74	383,2, 385,2
I-39	H	1,22	339,1
I-39* (пик 1)	I	1,13	339,1
I-39* (пик 2)	I	1,13	339,1
I-40	A	1,73	382,2
I-40* (пик 1)	A	1,79	382,2
I-40* (пик 2)	A	1,79	382,2
I-41	A	1,66	386,2, 388,2
I-41* (пик 1)	A	1,66	386,2, 388,2
I-41* (пик 2)	A	1,67	386,2, 388,2
I-42	D	1,25	373,0
I-42* (пик 1)	D	1,24	373,0
I-42* (пик 2)	D	1,26	373,0
I-43	D	1,67	370,0
I-44	A	2,19	370,2
I-45	D	1,68	368,0
I-46* (пик 1)	E	1,48	368,1
I-46* (пик 2)	E	1,48	368,1
I-47	A	1,99	369,2, 371,2
I-47* (пик 1)	A	1,99	369,2, 371,2
I-47* (пик 2)	A	1,99	369,2, 371,2

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-48	A	1,48	368,2, 370,2
I-48* (пик 1)	A	1,49	368,2, 370,2
I-48* (пик 2)	A	1,49	368,2, 370,2
I-49	A	1,96	369,2
I-49* (пик 1)	A	1,95	369,2
I-49* (пик 2)	A	1,95	369,2
I-50	A	2,19	381,2, 383,2
I-51	E	1,13	378,1
I-51* (пик 1)	E	1,09	378,1
I-51* (пик 2)	E	1,09	378,1
I-52	D	1,57	378,0
I-53	H	1,48	380,1
I-54	E	1,63	382,1
I-54* (пик 1)	D	1,83	382,1
I-54* (пик 2)	D	1,84	382,1
I-55	A	1,75	369,2
I-55* (пик 1)	A	1,75	369,1
I-55* (пик 2)	A	1,76	369,1
I-56	I	1,38	391,9
I-79	D	1,48	377,0
I-58	A	1,53	371,0, 373,0
I-59	D	1,58	354,1
I-60	D	1,24	383,0
I-60* (пик 1)	I	1,14	382,9
I-60* (пик 2)	I	1,11	382,9
I-61	D	1,20	384,0
I-61*	I	1,03	383,9
I-62	I	1,27	371,9
I-63	D	1,58	383,0
I-64	C	2,00	369,3, 371,3
I-65	I	1,29	371,8
I-65* (пик 1)	I	1,30	371,8
I-65* (пик 2)	I	1,30	371,9

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-66	I	1,36	385,9
I-66* (пик 1)	A	1,75	386,3
I-66* (пик 2)	A	1,75	386,2
I-67	I	1,17	337,9
I-67* (пик 1)	I	1,18	337,9
I-67* (пик 2)	I	1,18	337,9
I-68	D	1,37	393,0
I-69* (пик 1)	A	1,45	354,1, 356,1
I-69* (пик 2)	A	1,45	354,1, 356,1
I-70	I	1,20	359,0
I-71* (пик 1)	A	2,12	371,2, 373,3
I-71* (пик 2)	A	2,12	371,2, 373,3
I-72* (пик 1)	A	2,34	370,2
I-72* (пик 2)	A	2,33	370,2
I-73* (пик 1)	D	1,34	351,0
I-73* (пик 2)	D	1,32	351,0
I-74* (пик 1)	E	1,51	380,2
I-74* (пик 2)	E	1,50	380,1
I-75* (пик 1)	A	2,58	386,2
I-75* (пик 2)	A	2,58	386,2
I-76*	H	1,57	385,1
I-77*	I	1,12	368,9
I-78* (пик 1)	I	1,26	372,9
I-78* (пик 2)	I	1,25	372,9
I-79* (пик 1)	D	1,52	377,0
I-79* (пик 2)	D	1,52	377,0
I-80* (пик 1)	D	1,47	352,0
I-80* (пик 2)	D	1,47	352,0
I-81* (пик 1)	A	1,84	376,2
I-81* (пик 2)	A	1,84	376,2
I-82* (пик 1)	A	2,06	353,1, 355,1
I-82* (пик 2)	A	2,06	353,1, 355,1
I-83* (пик 1)	A	2,08	422,2

Соединение	Метод ЖХМС	RT (мин)	Мол. ион (m/z)
I-83* (пик 2)	A	2,08	422,2
I-84*	I	1,15	353,0
I-85*	D	1,61	352,0
I-86* (пик 1)	I	1,37	394,0
I-86* (пик 2)	I	1,36	394,0
I-87* (пик 1)	D	1,58	377,0
I-87* (пик 2)	D	1,57	377,0
I-88*	D	1,58	395,0
I-89*	I	1,24	375,0
I-90*	D	1,44	361,0
I-91*	I	1,36	393,0
I-92* (пик 1)	A	1,85	404,2
I-92* (пик 2)	A	1,85	404,2
I-93* (пик 1)	A	1,70	388,2
I-93* (пик 2)	A	1,70	388,2
I-94	J	1,40	359,0
I-95	E	1,21	376,0
I-96	E	1,38	402,0
I-97	J	1,64	403,0
I-98	I	1,35	358,0
I-99	J	1,62	359,1
I-100	I	1,36	376,0
I-101	J	1,67	377,0
I-102	J	1,71	392,0
I-103	H	1,45	393,1
I-104* (пик 1)	I	1,32	358,0
I-104* (пик 2)	I	1,32	358,0
I-105*	D	1,56	359,2
I-106* (пик 1)	D	1,58	377,2
I-106* (пик 2)	D	1,58	377,1
I-107* (пик 1)	H	1,30	344,2
I-107* (пик 2)	H	1,30	344,1
I-111	D	1,26	346,0

CGTGCCCGGTCCCAGATGGAGGCGGAGGCACTGGTCCCTTGGTGGGCTGCTGGCGGCAGAGGCCCTAGAGAAGTGAAGCCCCG
 GTGCTGGCACCCGAGGTGCAAGACGCTCTGGAGAGGGCTCTGCCCCAACTGCAGCAAGCTCTGTCCGCTTTAAAGCAAGCT
 GGAGGAGCTAGAGCCGTGGCGCCGGACTGGCCGAAGTGTTCAGCTCGTGGAGGAAGCTTGGTTATTACCCGCTGTGGG
 AAGAGAGGTCGCCAAGGTCTGTGTGACGCCATTCTGTCTGGACGGAGGTTTAGACTTATTACTGAGGCTGCTGCAAGCTC
 5 CCGAACTGGAGACAAGGGTCCAAGCTGCTCGTCTGCTGGAGCAGATCCTCGTGGCCGAGAATCGTGACAGAGTGGCTAGA
 ATCGGTTTAGGCGTCATCCTCAATTTAGCCAAAGAGAGGGAGCCCGTTGAGCTGGCCAGAAGCGTCTGCTGGCATCCTCGA
 GCACATGTTCAAGCATTCGAGGAGACTTGTCTAGAGACTGGTTCGCCGCCGAGGACTCGATGCTGTTTTATACTGGTGCA
 GAAGGACAGACCCCGCTTTACTGAGGCATTGTGCTCTGGCCCTCGGCAATTGCGCTTTACATGGAGGCCAAGCCGTCCAG
 AGAAGGATGGTGGAGAAAAGAGCCGCCGAGTGGCTGTTCCCTTTAGCCTTCTCAAAGAAGACGAACTGTTACGTCTGCA
 10 TGCTTGTCTCGCTGCTGCTGTTTTAGCCACCAACAAGGAGGTGGAAAGGGAAGTGGAAAGAAGCGGAACACTGGCTTTAG
 TCGAACCTCTGGTGGCTTCTTTAGATCCCGGAAGGTTTGCAGATGTCTGGTTCGACGCCAGCGATACCTCCCAAGGAAGA
 GGCCCCGACGATCTCCAGAGACTGGTGCCTCTGCTGGACAGCAATCGTCTGGAGGCCAATGTATTGGCGCCTTCTATCT
 CTGCGCCGAAGCCGCCATCAAGTCTTTACAAGGTAAGACCAAGGTGTTCTCCGACATTGGAGCCATCCAATCTTTAAAGA
 GGCTGGTGGAGCTATTCCACCAACGGCACAAAAGCGCTTTAGCCAAAAGAGCTTTAAGACTGCTGGGCGAAGAGGTGCCT
 15 AGGCCATTTTACCTTCCGTGCC TAGCTGGAAGGAGCCGAGGTGCAGACTTGGCTGCAGCAGATCGGCTTTAGCAAATA
 TTGCGAATCCTTTAGGGAGCAGCAAGTTGACGGCGATTATTATTAAGGCTGACCGAGGAAGAGCTCCAGACAGATTTAG
 GCATGAAAAGCGGCATCACTCGTAAGAGGTTCTTTCGTGAGCTCACCGAACTGAAGACCTTCGCCAACTACTCCACTTGT
 GATCGTAGCAATTTAGCTGATTGGCTCGGATCCCTCGATCCCAGATTTTCGTAGTACACCTATGGACTCGTCTCTTGTGG
 ACTGGACAGATCTTTACTGCATCGTGTGAGCGAGCAACAGCTGCTGGAAGATTGCGGCATCCATTTAGGAGTGCACAGAG
 20 CCAGAATTCTGACCGCCGCTAGAGAGATGCTGCATTCCTCTCCCTGTACCAGGCAAGCCTAGCGGAGACACCCCC
 GACGTGTTTCATCAGCTATCGTAGAAACAGCGGAAGCCAGCTGGCCTCTTTACTGAAGGTCCATTTACAGCTGCACGGATT
 TAGCGTCTTCATCGACGTGGAGAAACTGGAGGCTGGCAAGTTCGAGGACAAGCTGATCCAGTCCGTGATGGGCGCTAGGA
 ATTTTCGTTTTAGTGCTCAGCCCCGGCGCTCTGGATAAATGCATGCAAGATCATGACTGTAAGGACTGGGTCCACAAGGAA
 ATCGTGACCGCTCTGTCTTGTGGCAAGAACATCGTCCCATCATCGACGGCTTCGAATGGCCGAGCCTCAAGTCTCTCC
 25 CGAAGATATGCAAGCTGTTTTAACCTTCAATGGAATCAAGTGGAGCCACGAGTACCAAGAAGCCACAATCGAGAAGATCA
 TTCGTTTTCTGCAAGGTAGATCCTCCAGAGATTCTCCGCTGGCAGCGACACATCTTTAGAGGGCGCCGCCCTATGGGT
 CCTACCTAATAATctagAAGTTGTCTCCTCCTGCCTGACTGACTGACTGATAACAATCGATTTCTGGATCCGACGGCCTCTGCT
 AGCTTGACTGACTGAGATACAGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGATACATTTGATGAGTTTGGACAAAACCACAAC
 TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA
 30 AACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAA
 AACCTCTACAAATGTGGTATTGGCCATCTCTATCGGTATCGTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGG
 GGTTTTTTGTGCCCTCGGGCCGATTGCTATCTACCGGCATTGGCGCAGAAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTCT
 TTATACTCCACATATGCCAGATTTCAGCAACGGATACGGCTTCCCCAAGTTGCCACTTCCATACGTGTCTCCTTACCA
 GAAATTTATCCTTAAGGTCGTGAGCTATCCTGCAGGCGATCTCTCGATTTTCGATCAAGACATTCCTTTAATGGTCTTTTC
 35 TGGACACCCTAGGGTTCAGAAGTAGTTTCATCAAACCTTCTTCCCTCCCTAATCTCATTTGGTTACCTTGGGCTATCGAAA
 CTTAATTAACCAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAG
 GTTCGATCTGGTCTTGTCTATTGCACCCGTTCTCCGATTACGAGTTTCATTTAAATCATGTGAGCAAAAGCCAGCAAAA
 GGCCAGGAACCGTAAAAAGGCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGAC
 GCTCAAGTCAAGGTTGGCAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCT
 40 CCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGG
 CTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTTCAGCCCGACCGCT
 GCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAC
 AGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAAC
 AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCA
 45 CCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATC
 TTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACCTACGTTAAGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTT
 CACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTGGTCTGACAGTTACC

AATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCATTTAAATTTCCGAACTCT
 CCAAGGCCCTCGTCGAAAATCTTCAAACCTTTTCGTCGGATCCATCTTGCAGGCTACCTCTCGAACGAACTATCGCAAGT
 CTCTTGGCCGGCCTTGGCCCTTGGCTATTGCTTGGCAGCGCTATCGCCAGGTATTACTCCAATCCCGAATATCCGAGAT
 CGGGATCACCCGAGAGAAGTTCAACCTACATCCTCAATCCCGATCTATCCGAGATCCGAGGAATATCGAAATCGGGGCGC
 5 GCCTGGTGTACCGAGAACGATCCTCTCAGTGCAGTCTCGACGATCCATATCGTTGCTTGGCAGTCAGCCAGTCGGAATC
 CAGCTTGGGACCCAGGAAGTCCAATCGTCAGATATTGTACTCAAGCCTGGTCACGGCAGCGTACCGATCTGTTTAAACCT
 AGATATTGATAGTCTGATCGGTCAACGTATAATCGAGTCTTAGCTTTTGCAAACATCTATCAAGAGACAGGATCAGCAGG
 AGGCTTTTCGCATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTGCTC
 ACCGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCGCGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAAC
 10 AGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAAGCCTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGC
 GGTATTATCCCGTATGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTATT
 CACCGATCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAC
 ACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATTGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGT
 AACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAA
 15 TGGAACAACCTTGCGTAAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAGTTGATAGACTGGATGGAG
 GCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGA
 GCGTGGTCTCGCGGTATCATGTCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGA
 GTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCGATTCTA
 GGTGCATTGGCGCAGAAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTCTTATACTCCACATATGCCAGATTCAGCAACGGAT
 20 ACGGCTTCCCAACTTGGCCACTTCCATACGTGTCTCCTTACCAGAAATTTATCCTTAAGATCCCGAATCGTTTTAAACT
 CGACTCTGGCTCTATCGAATCTCCGTGTTTTCGAGCTTACGCGAACAGCCGTGGCGCTCATTTGCTCGTGGGCATCGAA
 TCTCGTCAGSTATCGTCAGCTTACSTTTTTGGCA (SEQ ID NO: 1).

[000565] В культуры добавляли 1 mM NR во время трансфекции для минимизации
 25 токсичности вследствие сверхэкспрессии ARM-SAM-TIR. Через сорок восемь часов после
 трансфекции собирали клетки, получали клеточный осадок посредством
 центрифугирования при 1000 об./мин (центрифуга Sorvall ST 16R, Thermo Fisher) и один
 раз промывали холодным PBS (0,01 M фосфатно-солевой буфер, NaCl 0,138 M; KCl
 0,0027 M; pH 7,4). Повторно суспендировали клетки в PBS с ингибиторами протеазы
 30 (коктейль ингибиторов протеазы cOmplete™, продукт Roche № 11873580001) и получали
 клеточные лизаты посредством обработки ультразвуком (Branson Sonifer 450, выходное
 значение = 3, 20 серий импульсов). Центрифугировали лизаты (12000×г в течение
 10 минут при 4 °C) для удаления клеточного дебриса и хранили надосадочные растворы
 (содержащие белок ARM-SAM-TIR) при -80 °C для дальнейшего использования в in vitro
 35 анализе NAD-азы ARM-SAM-TIR (см. ниже). Концентрацию белка определяли методом с
 бицинониновой кислотой (BCA) и использовали для нормализации концентраций лизата.

Анализ IC50 ARM-SAM-TIR соединений формулы I.

[000566] Ферментный анализ проводили в 384-луночном полипропиленовом
 40 планшете в PBS буфере Дульбекко с конечным аналитическим объемом 20 мкл. Лизат

ARM-SAM-TIR с конечной концентрацией 5 мкг/мл предварительно инкубировали с соответствующим соединением с конечной аналитической концентрацией ДМСО 1% в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию инициировали добавлением конечной аналитической концентрации 5 мкМ NAD⁺ в качестве субстрата. После инкубации при комнатной температуре в течение 2 часов реакцию останавливали, добавляя 40 мкл стоп-раствора 7,5% трихлоруксусной кислоты в ацетонитриле. Анализировали концентрации NAD⁺ и ADPR на высокопроизводительной масс-спектрометрической системе RapidFire (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния), используя трехквадрупольный масс-спектрометр API4000 (AB Sciex, Фремингем, штат Массачусетс).

[000567] Результаты представлены ниже в таблице 2. Соединения, имеющие активность, обозначенную как «А», демонстрировали IC₅₀ < 50 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «В», демонстрировали IC₅₀ 51-100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «С», демонстрировали IC₅₀ 101-500 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «D», демонстрировали IC₅₀ 501-1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «Е», демонстрировали IC₅₀ >1000 нМ.

Таблица 2.

Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)	Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)
I-1-a	С	I-21	А
I-1-b	Е	I-21* (пик 1)	С
I-2-a	Е	I-21* (пик 2)	А
I-3-a	Е	I-22	А
I-4	А	I-23	А
I-4* (пик 1)	А	I-23* (пик 1)	А
I-4* (пик 2)	А	I-23* (пик 2)	С
I-5	А	I-24	А
I-5* (пик 1)	А	I-24* (пик 1)	А
I-5* (пик 2)	А	I-24* (пик 2)	С
I-6	В	I-25	С
I-6* (пик 1)	В	I-25* (пик 1)	С

Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)	Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)
I-6* (пик 2)	В	I-25* (пик 2)	А
I-7	С	I-26	С
I-7* (пик 1)	С	I-26* (пик 1)	С
I-7* (пик 2)	А	I-26* (пик 2)	С
I-8	А	I-27	С
I-8* (пик 1)	А	I-27* (пик 1)	С
I-8* (пик 2)	А	I-27* (пик 2)	Е
I-9	С	I-28	Е
I-9* (пик 1)	С	I-28* (пик 1)	Д
I-9* (пик 2)	В	I-28* (пик 2)	Е
I-10	А	I-29	Е
I-11	А	I-29* (пик 1)	Д
I-11* (пик 1)	А	I-29* (пик 2)	Е
I-11* (пик 2)	В	I-30	Е
I-12	Е	I-31	С
I-13	А	I-31* (пик 1)	С
I-14	А	I-31* (пик 2)	Е
I-15	А	I-32	А
I-16	А	I-32* (пик 1)	В
I-16* (пик 1)	А	I-32* (пик 2)	А
I-16* (пик 2)	А	I-33	А
I-17	А	I-33* (пик 1)	В
I-18	В	I-33* (пик 2)	А
I-19	А	I-34	А
I-19* (пик 1)	А	I-34* (пик 1)	А
I-19* (пик 2)	А	I-34* (пик 2)	А
I-20	А	I-35	Д
I-20* (пик 1)	А	I-36	А
I-20* (пик 2)	А	I-36* (пик 1)	А
I-36* (пик 2)	А	I-55* (пик 1)	В
I-37	В	I-55* (пик 2)	В

Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)	Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)
I-37* (пик 1)	B	I-56	C
I-37* (пик 2)	B	I-79	A
I-38	D	I-58	C
I-38* (пик 1)	D	I-59	C
I-38* (пик 2)	E	I-60	D
I-39	C	I-60* (пик 1)	E
I-39* (пик 1)	C	I-60* (пик 2)	C
I-39* (пик 2)	C	I-61	E
I-40	C	I-61*	E
I-40* (пик 1)	E	I-62	D
I-40* (пик 2)	C	I-63	D
I-41	C	I-64	E
I-41* (пик 1)	C	I-65	A
I-41* (пик 2)	C	I-65* (пик 1)	A
I-42	E	I-65* (пик 2)	A
I-42* (пик 1)	E	I-66	A
I-42* (пик 2)	E	I-66* (пик 1)	A
I-43	E	I-66* (пик 2)	C
I-44	A	I-67	A
I-45	D	I-67* (пик 1)	B
I-46* (пик 1)	C	I-67* (пик 2)	A
I-46* (пик 2)	E	I-68	C
I-47	B	I-69* (пик 1)	A
I-47* (пик 1)	B	I-69* (пик 2)	A
I-47* (пик 2)	E	I-70	B
I-48	C	I-71* (пик 1)	A
I-48* (пик 1)	C	I-71* (пик 2)	A
I-48* (пик 2)	C	I-72* (пик 1)	C
I-49	B	I-72* (пик 2)	A
I-49* (пик 1)	C	I-73* (пик 1)	D
I-49* (пик 2)	B	I-73* (пик 2)	D

Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)	Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)
I-50	Е	I-74* (пик 1)	Е
I-51	В	I-74* (пик 2)	Е
I-51* (пик 1)	В	I-75* (пик 1)	А
I-51* (пик 2)	С	I-75* (пик 2)	А
I-52	А	I-76*	А
I-53	В	I-77*	А
I-54	С	I-78* (пик 1)	С
I-54* (пик 1)	Д	I-78* (пик 2)	В
I-54* (пик 2)	С	I-79* (пик 1)	А
I-55	В	I-79* (пик 2)	С
I-80* (пик 1)	А	I-111	Е
I-80* (пик 2)	С	I-112	С
I-81* (пик 1)	А	I-113* (пик 1)	Е
I-81* (пик 2)	С	I-113* (пик 2)	С
I-82* (пик 1)	А	I-114	С
I-82* (пик 2)	А	I-115	Д
I-83* (пик 1)	С	I-116	С
I-83* (пик 2)	С	I-118	С
I-84*	А	I-119* (пик 1)	Е
I-85*	А	I-119* (пик 2)	С
I-86* (пик 1)	С		
I-86* (пик 2)	Е		
I-87* (пик 1)	С		
I-87* (пик 2)	А		
I-88*	А		
I-89*	А		
I-90*	С		
I-91*	В		
I-92* (пик 1)	С		
I-92* (пик 2)	С		
I-93* (пик 1)	Д		

Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)	Соединение	IC ₅₀ SARM1 (нМ)
I-93* (пик 2)	С		
I-94	С		
I-95	С		
I-96	С		
I-97	С		
I-98	А		
I-99	С		
I-100	А		
I-101	С		
I-102	В		
I-103	С		
I-104* (пик 1)	В		
I-104* (пик 2)	Е		
I-105*	С		
I-106* (пик 1)	Е		
I-106* (пик 2)	С		
I-107* (пик 1)	С		
I-107* (пик 2)	С		

* отдельный энантиомер

Пример 4: Показатель аксональной дегенерации

[000568] В данном примере описан *in vitro* анализ аксональной дегенерации, использованный для характеристики соединений формулы I. Данный анализ использовали для испытания эффективности соединений формулы I в отношении предотвращения аксональной дегенерации в капельной культуре спинномозговых ганглий (DRG) мышей.

[000569] Капельная культура DRG мышей: Нейроны спинномозговых ганглий (DRG) мышей вырезали у мышей E12.5 CD1 (50 ганглий на один эмбрион) и инкубировали с 0,5% раствором трипсина, содержащим 0,02% ЭДТК (Gibco), при 37 °С в течение 15 минут. Затем измельчали клетки, осторожно перемешивая в пипетке, и 3 раза промывали средой для выращивания DRG (нейробазальная среда (Gibco), содержащая 2% B27 (Invitrogen), 100 нг/мл 2,5S NGF (Harland Bioproducts), 1 мМ 5-фтор-2'-дезоксинуридина (Sigma), пенициллин и стрептомицин). Суспендировали клетки в среде для выращивания DRG. Капельные культуры DRG получали посредством капельного

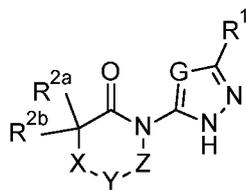
нанесения 5000 клеток на лунку в центр каждой лунки 96-луночного планшета для тканевых культур, покрытого поли-D-лизином (0,1 мг/мл; Sigma) и ламинином (3 мг/мл; Invitrogen). Оставляли клетки прикрепляться к планшетам в увлажненном инкубаторе для тканевых культур (5% CO₂) на 15 минут и затем осторожно добавляли среду для выращивания DRG (100 мл на лунку).

[000570] *Анализ аксональной дегенерации:* Аксональную дегенерацию стимулировали либо аксональной трансфекцией вручную с помощью лезвия скальпеля, либо с помощью хемотоксичного раздражителя. По истечении соответствующего экспериментального периода времени культуры DRG фиксировали в 1% PFA с сахарозой и выдерживали в холодильнике до визуализации. Светлопольные изображения аксонов DRG и клеточных тел записывали с помощью водноиммерсионных линз с 20-кратным увеличением автоматического конфокального микроскопа Phenix (PerkinElmer), а количественное определение аксонов осуществляли с помощью скриптов собственной разработки (Acapella, PerkinElmer).

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

G представляет собой CH, CR^x или N;

R^x представляет собой C₁-C₃ алкил, галоген или циано;

10 X представляет собой CH₂, NH, N(C₁-C₃ алкил) или O;

Y представляет собой C(R^p)₂ или NH;

Z представляет собой связь, CH₂ или -CH₂CH₂-;

R^{2a} представляет собой -(C₁-C₃ алкил)R³;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил или -(C₁-C₃ алкил)R³;

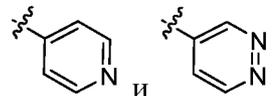
15 R^p независимо представляет собой водород, галоген или NH₂;

R³ представляет собой фенильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанное фенильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1-2 группами R^q;

20 R^q представляет собой галоген, циано или -CF₃.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^{2b} представляет собой водород.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R¹ выбран из

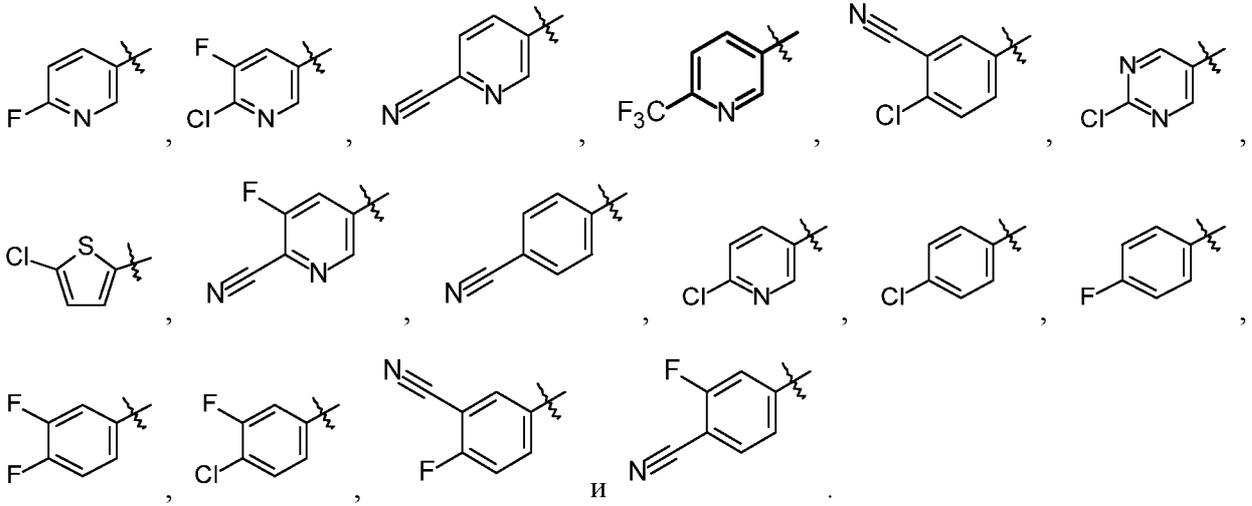


25 4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что G представляет собой N.

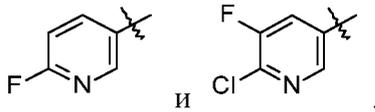
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что X представляет собой CH₂, Y представляет собой CH₂, и Z представляет собой CH₂.

30 6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^{2a} представляет собой -CH₂-R³.

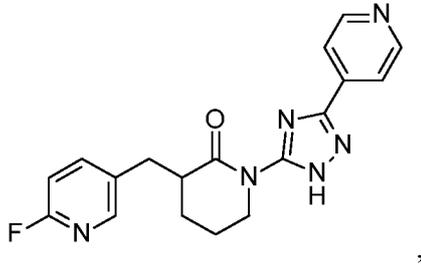
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R³ выбран из



8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R³ выбран из

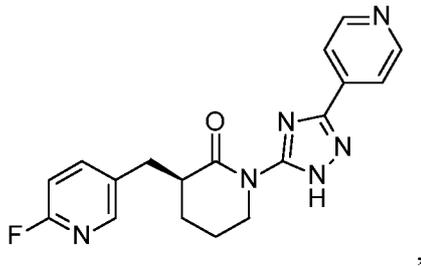


10 9. Соединение по любому из пп. 1-8, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

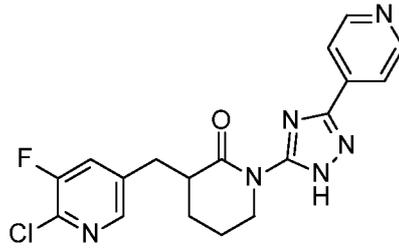
10. Соединение по п. 9, представляющее собой:



15

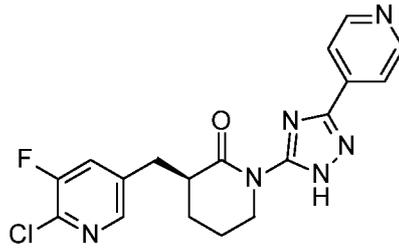
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

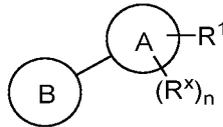
12. Соединение по п. 11, представляющее собой:



5

или его фармацевтически приемлемая соль.

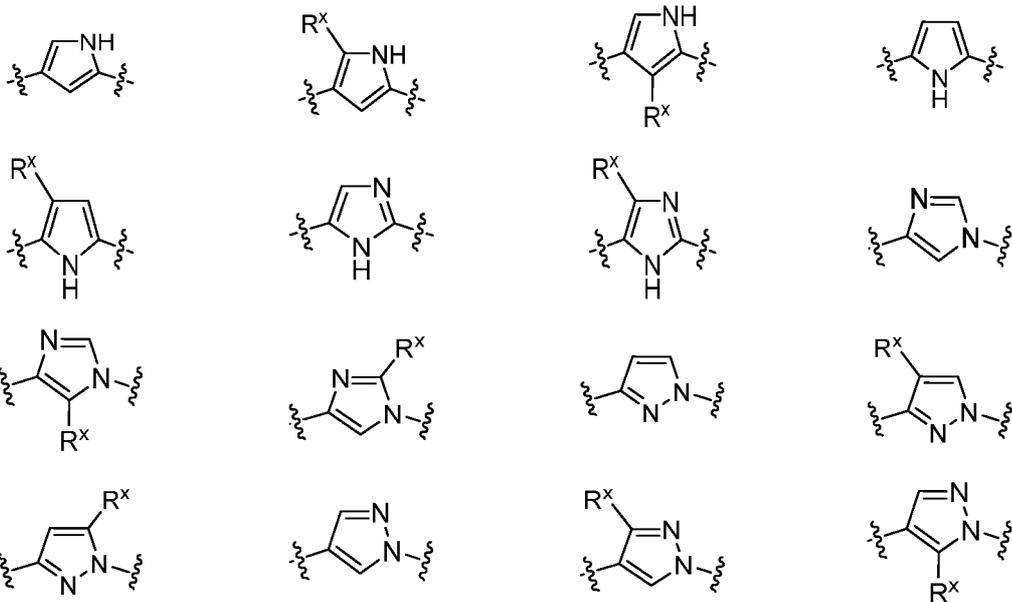
13. Соединение формулы I:

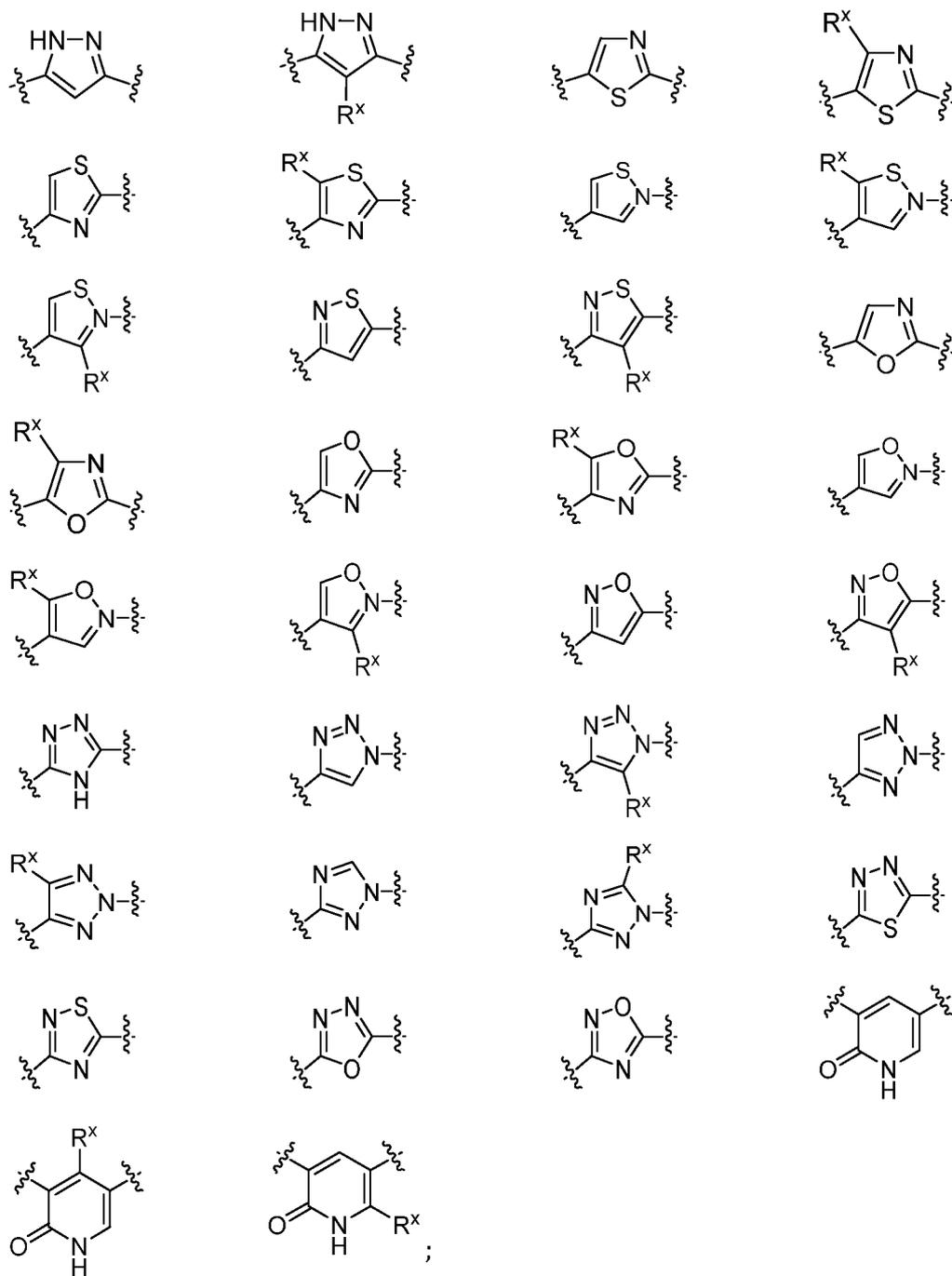


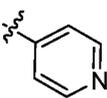
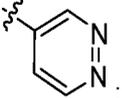
10

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А выбрано из



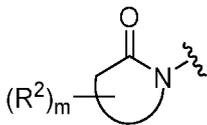


R^1 выбран из  и ;

каждый R^x независимо выбран из галогена, циано, OR, SR, $N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-

членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

кольцо В представляет собой насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо,



имеющее структуру и обязательно содержащее одну

5 дополнительную группу, выбранную из $-NH-$, $-O-$ и $-NR^2-$;

каждый R независимо представляет собой водород или обязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из

10 кислорода, азота и серы; или:

две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных

15 из кислорода, азота и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $N(R)_2$, OR или $-(C_{1-3}$ алифатическая группа) R^3 ;

R^3 представляет собой обязательно замещенный фенил или обязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо

20 выбранных из кислорода, азота и серы;

m равен 0, 1 или 2; и

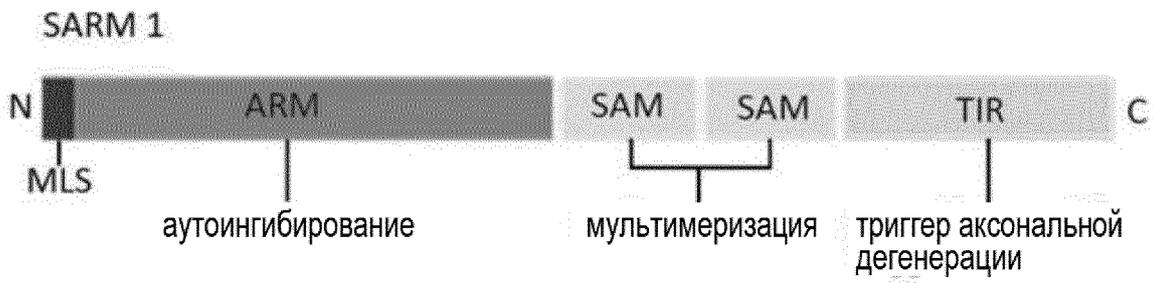
n равен 0, 1 или 2.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

15. Способ, включающий стадию:
введения соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли

30 пациенту, который (i) имеет патологическое состояние, характеризующееся аксональной дегенерацией, или (ii) имеет риск развития патологического состояния, характеризующееся аксональной дегенерацией.

16. Способ лечения или предотвращения аксональной дегенерации, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 5 17. Способ ингибирования SARM1, включающий приведение в контакт биологического образца с соединением по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 10 18. Способ лечения амиотрофического бокового склероза у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 19. Способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 20 20. Способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 25 21. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.
22. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения амиотрофического бокового склероза.
- 30 23. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рассеянного склероза.
24. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения прогрессирующего надъядерного паралича.



Фиг. 1