

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391232** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.22**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.10.21**

(51) Int. Cl. *A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС**

(31) **20203309.8**

(32) **2020.10.22**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/079210**

(87) **WO 2022/084448 2022.04.28**

(71) Заявитель:

**ЭВОТЕК ИНТЕРНЕСНЛ ГМБХ (DE)**

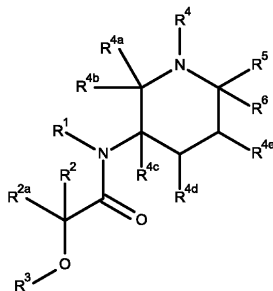
(72) Изобретатель:

**Аттон Холли Викториа, Саббах  
Мохамад (GB)**

(74) Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

**A1**

**202391232**

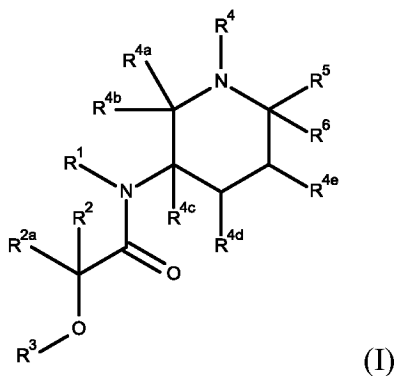
**202391232**

**A1**

## МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

### ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

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

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

недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2альфа вместе с eIF2бета и eIF2гамма образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA<sub>i</sub>, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

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

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

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK<sup>-/-</sup> эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования

ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

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

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

Модуляторы пути eIF2-альфа описаны в WO 2014/144952 A2, WO 2017/193030 A1, WO 2017/193034 A1, WO 2017/193041 A1 и WO 2017/193063 A1 описывают модуляторы пути комплексного стресса. WO 2017/212423 A1, WO 2017/212425 A1, WO 2018/225093 A1, WO 2019/008506 A1 и WO 2019/008507 A1 описывают ингибиторы пути ATF4. WO 2019/032743 A1, WO 2019/046779 A1, WO 2020/167994 A1, WO 2020/168011 A1 и WO

2020/181247 A1 относятся к модуляторам эукариотического фактора инициации 2B. В WO 2020/77217 A1 описаны соединения, композиции и способы, применимые для модулирования комплексной реакции на стресс (ISR) и для лечения родственных заболеваний, нарушений и состояний.

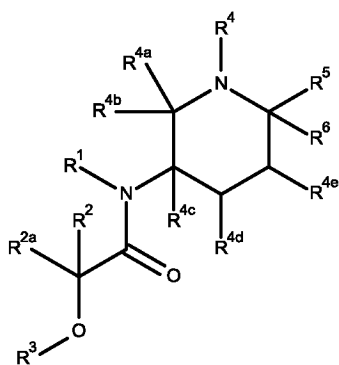
Другими документами, описывающими модуляторы интегрированного пути стресса, являются WO 2019/090069 A1, WO 2019/090074 A1, WO 2019/090076 A1, WO 2019/090078 A1, WO 2019/090081 A1, WO 2019/090082 A1, WO 2019/090085 A1, WO 2019/090088 A1, WO 2019/090090 A1, WO 2020/223536 A1, WO 2020/223538 A1, WO 2020/252207 A1, WO 2020/252205 A1, Европейские патентные заявки 20203312.2, 20203311.4 и 21192154.9, WO 2021/180774 A1, WO 2021/151865 A1, WO 2020/216764 A1 и WO 2020/216766 A1.

Модуляторы эукариотических факторов инициации описаны в WO 2019/183589 A1. WO 2019/118785 A2, WO 2019/236710 A1 и WO 2020/176428 A1 описывают ингибиторы интегрированного пути стресса. Гетероарильные производные в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193540 A1. Производные бициклического ароматического кольца в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193541 A1. WO 2020/031107 A1 и WO 2020/012339 A1 описывают ингибиторы пути ATF4.

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

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

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где

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

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

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

$R^3$  представляет собой фенил или 6-ти членный ароматический гетероцикл, где  $R^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^7$  представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^8$ ,  $OR^8$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)N(R^8R^{8a})$ ,  $S(O)_2N(R^8R^{8a})$ ,  $S(O)N(R^8R^{8a})$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $S(O)R^8$ ,  $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$ ,  $SR^8$ ,  $N(R^8R^{8a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $N(R^8)C(O)R^{8a}$ ,  $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$ ,  $N(R^8)S(O)R^{8a}$ ,  $N(R^8)C(O)OR^{8a}$ ,  $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ ,  $OC(O)N(R^8R^{8a})$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $R^9$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

$R^9$  представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)N(R^{10}R^{10a})$ ,  $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$ ,  $S(O)N(R^{10}R^{10a})$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$ ,  $SR^{10}$ ,  $N(R^{10}R^{10a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $N(R^{10})C(O)R^{10a}$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,  $N(R^{10})S(O)R^{10a}$ ,  $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$ ,  $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$  или  $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$ ,

$R^{10}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

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

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и  $C_{1-4}$  алкила, и

$R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH,  $OC_{1-4}$  алкила, галогена и  $C_{1-4}$  алкила,

или  $R^4$  и один из  $R^{4d}$  и  $R^{4e}$  образуют метиленовую или этиленовую группу,

или  $R^4$  и  $R^{4c}$  образуют этиленовую группу,

или  $R^{4b}$  и  $R^{4d}$  образуют ковалентную простую связь,

$R^6$  представляет собой 7-12-ти членный гетеробицикл, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^{11}$  представляет собой  $R^{12}$ , OH,  $OR^{12}$ , галоген или CN, и

$R^{12}$  представляет собой циклопропил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $R^{12}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{13}$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^{13}$  представляет собой галоген, CN или  $OR^{14}$ ,

$R^{14}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

Неожиданно раскрытые примеры соединений согласно настоящему изобретению обладают благоприятными физико-химическими свойствами и/или селективностью, которые в совокупности способствуют достижению благоприятной терапевтической эффективности при ограничении непреднамеренных побочных эффектов.

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

В контексте настоящего изобретения термины используются следующим образом:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

«6-ти членный ароматический гетероциклил» или «6-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из бензола, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ). Примерами таких гетероциклов являются пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, триазин.

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

азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил или 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил или мостиковые гетероциклы, такие как 8-азабицикло[3.2.1]октан или 2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ил или 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан.

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

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

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

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

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения заместители, упомянутые ниже, независимо друг от друга имеют следующее значение.

Следовательно, один или несколько из этих заместителей могут иметь предпочтительные или более предпочтительные значения, указанные ниже.

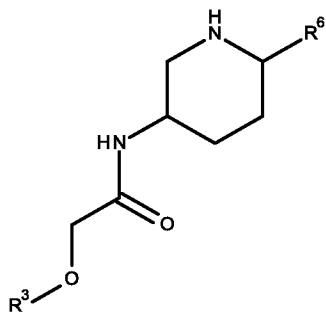
Предпочтительно,  $R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , или  $CH_2CH_2OCH_3$ , более предпочтительно, H или  $CH_3$ , даже более предпочтительно H.

Предпочтительно,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и  $C_{1-4}$  алкила, и  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH,  $OC_{1-4}$  алкила, галогена и  $C_{1-4}$  алкила, более предпочтительно  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ , даже более предпочтительно  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  представляют собой H.

Предпочтительно,  $R^1$  представляет собой H или  $CH_3$ , более предпочтительно H.

Предпочтительно,  $R^2$  представляет собой H, F или  $CH_3$ , более предпочтительно H.

Предпочтительно,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  в формуле (I) представляют собой H с получением формулы (Ia)



(Ia).

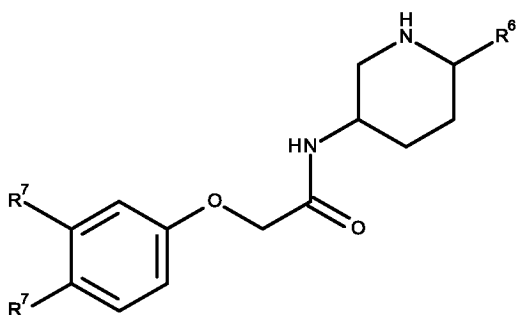
Предпочтительно,  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, предпочтительно фенил, где  $R^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно,  $R^3$  замещен одним, двумя или тремя, предпочтительно одним или двумя, более предпочтительно двумя,  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно,  $R^9$  представляет собой галоген.

Предпочтительно,  $R^7$  представляет собой F, Cl, Br, CN,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CH=O$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_3$ , более предпочтительно  $R^7$  представляет собой  $CF_3$ , F или Cl, даже более предпочтительно F или Cl.

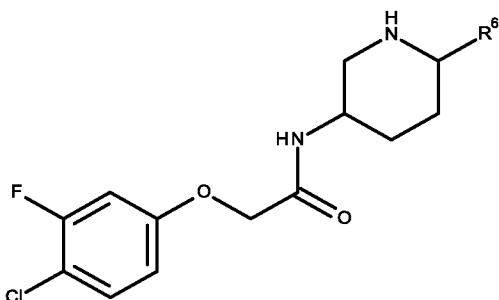
Предпочтительно,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$  в формуле (I) выбирают с получением формулы (Ib)



(Ib),

где каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $CF_3$ .

Предпочтительно,  $R^7$  группы выбраны в формуле (Ib) с получением формулы (Ib1)



(Ib1).

Предпочтительно,  $R^6$  представляет собой хиназолинил, пирроло[1,2-а]пирозинил, 1,3-бензоксазолил, пиридо[2,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиримидо[5,4-d]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, хроманил, оксазоло[4,5-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, имидазо[1,2-б]пиридазинил или 6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-d]оксазолил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными. Более предпочтительно,  $R^6$  представляет собой 1,3-бензоксазолил или имидазо[1,2-а]пиридинил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными. Даже более предпочтительно,  $R^6$  представляет собой 1,3-бензоксазолил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно,  $R^6$  является незамещенным или замещен одним или двумя  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно,  $R^{11}$  представляет собой Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$  или  $OCH_2CF_3$ . Предпочтительно,  $R^{11}$  представляет собой Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCF_3$  или  $OCH_2CF_3$ .

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

Для предпочтительных конкретных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров согласно настоящему изобретению  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  в формуле (I) выбраны, получая:

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(7-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(7-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-[6-(дифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(дифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

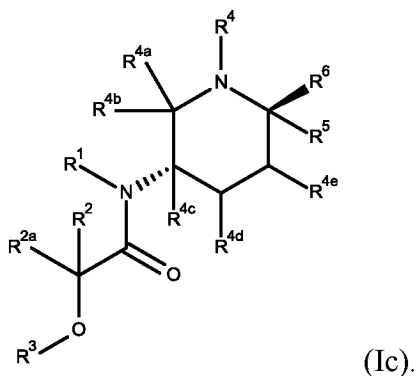
*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-1-карбоксилат или

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид.

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

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

Предпочтительным соединением является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер формулы (I) с относительной конфигурацией, показанной в формуле (Ic)



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

При желании изомеры можно разделить способами, хорошо известными в данной области, например, жидкостной хроматографией. То же самое относится к энантиомерам с

использованием, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены путем превращения их в диастереомеры, т.е. сочетанием с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующим разделением полученных диастереомеров и отщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов, реагентов и/или катализаторов.

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



обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но могут быть использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

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

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

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

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

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

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

которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5' и иницируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

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

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

мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

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

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

Таким образом, аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства. Это также относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

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

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

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или

нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

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

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

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

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

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

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества

соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

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

#### Лейкодистрофии

Примеры лейкодистрофий включают, но не ограничиваются ими, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) и детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС (например, связанную с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2).

#### Синдром умственной отсталости

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

#### Нейродегенеративные заболевания/нарушения

Примеры нейродегенеративных заболеваний и нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Александра, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию, телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром

Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, Куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия типа 3), рассеянный склероз, мультисистемную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спинно-мозжечковую атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, спинную сухотку и таупатии.

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

#### Неопластические заболевания

Неопластическое заболевание можно понимать в самом широком смысле как любую ткань, возникающую в результате неконтролируемого роста клеток. Во многих случаях новообразование приводит как минимум к объемным тканевым образованиям, необязательно иннервируемым кровеносными сосудами. Оно может включать или не включать образование одного или нескольких метастазов/метастаз. Неопластическим заболеванием согласно настоящему изобретению может быть любое новообразование, классифицированное классы как C00-D48 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

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

В более предпочтительном варианте неопластическое заболевание представляет собой рак.

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

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

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

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

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

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

Типичные саркомы включают, но не ограничиваются ими, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Калоши, саркому Купферовской клетки, злокачественную гемангиому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Роуса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиоэктозическую саркома.

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



Примеры карцином включают, но без ограничения к этому, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоиднокистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхиоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидный рак, угревидный рак, карциному туловища, решетчатовидную карциному, карциному *en cuirasse*, карциному кожи, цилиндрическую карциному, цилиндроклеточную карциному, протоковую карциному, рак протоков, карциному твердой мозговой оболочки, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, внеязвенную карциному, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоклеточную карциному, карциному Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному *in situ*, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, клеточную карциному Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, лентикулярный рак, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, медуллярный рак, меланотическую карциному, карциному *molle*, муцинозная карцинома, карцинома *micrarium*, мукоцеллюлярная карцинома, мукоэпидермоидальную карциному, карциному слизистой оболочки, рак слизистой оболочки, миксоматозную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, колюче-клеточную карциному, пульпозную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркомоподобный рак, карциномуслизистой оболочки носовой полости, скirroзную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретенклеточную карциному, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, струнную карциному, телеангиэктатическую

карциному, телеангиэктодный рак, переходно-клеточную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

#### Инфекционные заболевания

Примеры включают, но не ограничиваются, инфекции, вызванные вирусами (такие как инфекции ВИЧ-1: вирус иммунодефицита человека типа 1, IAV: вирус гриппа А, HCV: вирус гепатита С, DENV: вирус денге, ASFV: африканская чума свиней, EBV: вирус Эпштейна-Барра, HSV1: вирус простого герпеса 1, CHIKV: вирус чикунгуньи, HCMV: цитомегаловирус человека, SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) и инфекции, вызванные бактериями (такими как *Legionella*, *Brucella*, *Simkania*, *Chlamydia*, *Helicobacter* и *Campylobacter*).

#### Воспалительные заболевания

Примеры воспалительных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, послеоперационную когнитивную дисфункцию (снижение когнитивной функции после операции), черепно-мозговую травму, артрит, ревматоидный артрит, псориазический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), миастению юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатия Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, вульгарные угри, глютенную болезнь, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание органов малого таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз и атопический дерматит.

#### Заболевания опорно-двигательного аппарата

Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата включают без ограничения мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фрейдриха, нарушение атрофии мышц (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с

включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, заболевание двигательных нейронов, запястный синдром, эпикондилит, тендинит, боль в спине, мышечную боль, болезненность мышц, синдром повторяющегося напряжения и паралич.

#### Метаболические заболевания

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

#### Заболевания глаз

Примеры заболеваний глаз включают, но не ограничиваются ими, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзионном или воспалительном заболевании сосудов сетчатки, таком как рубеоз радужной оболочки, неоваскулярная глаукома, птеригиум, васкуляризованная глаукома, фильтрующие пузырьки, конъюнктивальная папиллома, хориоидальную неоваскуляризацию, такую как неоваскулярная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), миопию, предшествующий увеит, травматический или идиопатический, макулярный отек, такой как послеоперационный макулярный отек, макулярный отек, вторичный по отношению к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидеи, макулярный отек, вторичный по отношению к диабету, и макулярный отек, вторичный по отношению к ретиноваскулярному окклюзионному заболеванию (т.е. окклюзии ветвей и центральной вены сетчатки), неоваскуляризацию сетчатки из-за диабета, такую как окклюзия вен сетчатки, увеит, глазной ишемический синдром вследствие заболевания сонных артерий, окклюзию офтальмологических артерий или артерий сетчатки, серповидно-клеточную ретинопатию, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатию недоношенных или болезнь Ила, и генетические нарушения, такие как синдром фон Хиппеля-Линдау.

#### Другие болезни

Другие заболевания включают, но не ограничиваются ими, фиброз органов (например, фиброз печени, фиброз легких или фиброз почек), хронические и острые заболевания печени (такие как жировая болезнь печени или стеатоз печени), хронические и острые заболевания легких, хронические и острые заболевания почек, инфаркт

миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, атеросклероз, повреждение спинного мозга, ишемический инсульт и невропатическую боль.

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

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

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

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных соединений в качестве активных ингредиентов, таких как смесь соединений формулы (I) в композиции или другие модуляторы пути интегрированного ответа на стресс.

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

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

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

дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

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

Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную стандартную лекарственную форму для перорального применения, и в этом случае, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы единицы дозы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена эффективная доза. Активные соединения можно также вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

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

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для изменения физической формы дозированной формы. Например, таблетки могут быть

покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

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

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

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий способ введения. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения формулы (I) вводят перорально.

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

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

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

## Примеры

### I Химический синтез

#### Экспериментальные методики:

Используются следующие сокращения и акронимы:

aq	водный
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Солевой раствор	насыщенный раствор NaCl в воде
BnONH <sub>2</sub> ·HCl	<i>O</i> - бензилгидроксиламина гидрохлорид
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Boc <sub>2</sub> O	<i>ди-трет-бутил</i> дикарбонат
CDCl <sub>3</sub>	дейтерированный хлороформ
CV	объем колонки
DCM	дихлорметан
DCE	дихлорэтан
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	дейтерированный диметилсульфоксид
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
ESI <sup>+</sup>	режим положительной ионизации
ESI <sup>-</sup>	режим отрицательной ионизации
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый простой эфир
FCC	колоночная флэш-хроматография
H <sub>2</sub> O	вода
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота

НАТУ 1-[ бис(диметиламино)метилен]-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ия 3-оксид гексафторфосфат

НCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	час (часы)
КНСО <sub>3</sub>	бикарбонат калия
LiOH·H <sub>2</sub> O	гидрат гидроксида лития
LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
m	мультиплет
MeOH	метанол
MeMgBr	бромид метилмагния
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
МГц	мегагерц
мин	минуты
MsOH	метансульфоновая кислота
мл	миллилитр (миллилитры)
N <sub>2</sub>	атмосфера азота
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
PPh <sub>3</sub>	трифенилфосфин
преп.	препаративная
r.t.	комнатная температура
RT	время удерживания
satd	насыщенный
TBME	2-метокси-2-метилпропан
THF	тетрагидрофуран
TMSOI	триметилсульфоний йодид
TMSCl	хлортриметилсилан
ZnBr <sub>2</sub>	дибромид цинка

**Аналитические условия LCMS следующие:**

**Система 1 (S1): СПОСОБ КИСЛОТНОГО РС (MS18 и MS19)**



Аналитическую (МЕТ/CR/1410) ВЭЖХ-МС проводили на системе Shimadzu LCMS с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2.1 мм × 50 мм, 5 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100% В. (А = 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного детектора фотодиодов SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

### **Система 2 (S2): СПОСОБ КИСЛОТНОГО ИРС (MSQ1, MSQ2, MSQ4 и MSQ6)**

Аналитическую (МЕТ/uPLC/1704) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 50 мм, 1,7 мкм, температура 40 °С) и градиента 5- 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O : В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters QDa. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

### **Система 3 (S3): СПОСОБ ОСНОВНОГО ИРС (MS16):**

Аналитическую (МЕТ/CR/1602) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 30 мм, 1,7 мкм, температура 40 °С) и градиента 5–100 % В (А: 2 мМ бикарбоната аммония, забуференный до рН 10, В: АСN) в течение 0,75 мин, затем 100 % В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 1 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

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

Аналитическую (МЕТ/uPLC/AB101) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1 мм × 100 мм, 1,7 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100 % В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Waters Acquity PDA в диапазоне спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием Waters SQD (MSQ1) или Waters Acquity QDA (MSQ2). Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

#### **Система 5 (S5): КИСЛОТНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS18, MS19)**

Аналитическую (МЕТ/CR/1416) ВЭЖХ-МС проводили на Shimadzu LCMS с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2.1 мм × 100 мм, 3 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5–100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

#### **Система 6 (S6): ОСНОВНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS16)**

Аналитическую (МЕТ/uHPLC/AB105) uPLC-MS проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH<sup>TM</sup> C18 (2.1 мм × 100 мм, колонка 1,7 мкм, температура: 40 °С) и градиента 5-100% (А = 2 мМ бикарбоната аммония, забуферен до рН 10, В = АСN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл и скоростью потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity. Спектральный диапазон: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием масс-детектора Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

**Способы очистки являются следующими:**

**Способ 1: КИСЛОТНЫЙ РАННИЙ СПОСОБ**

Очистки (P1) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 10–95 % В (А = 0,1 % муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

**Способ 2: КИСЛОТНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ МЕТОД**

Очистки (P2) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 30–95% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде, В = 0,1% муравьиной кислоты в АСN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

**Способ 3: ОСНОВНОЙ РАННИЙ СПОСОБ**

Очистки (P3) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 10–95% В (А = 0,2% NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O, В = 0,2% NH<sub>4</sub>OH в АСN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

**Способ 4: ОСНОВНОЙ СТАНДАРТНЫЙ СПОСОБ**

Очистки (P4) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм, температура: кт) и градиента 30–95% В (А = 0,2% NH<sub>4</sub>OH в воде, В = 0,2% NH<sub>4</sub>OH в АСN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. с объемом ввода 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

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

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислый рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O, В= 0.1% муравьиная кислота в ACN) более 1,7 CV, затем 10-100% В за 19,5 CV и 100% В за 2 CV.

**Способ 6: Хроматография с обращенной фазой с основным рН, стандартный метод элюирования**

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (основной рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А= 0.1% NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O, В=0.1% NH<sub>3</sub> в ACN) в течение 1,7 CV, затем 10 -100% В за 19,5 CV и 100% В за 2 CV.

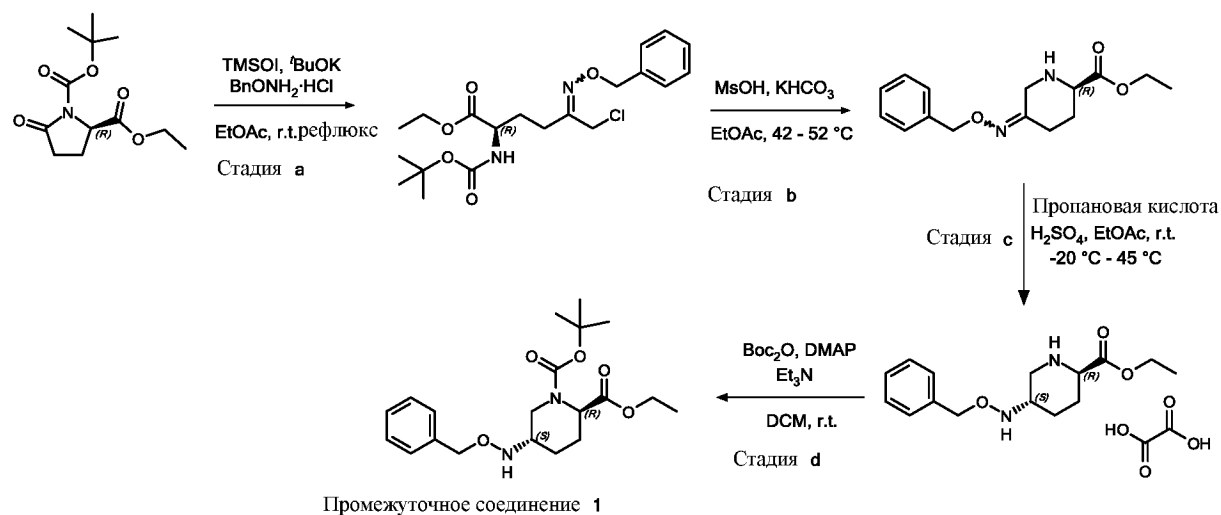
**Условия ЯМР**

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

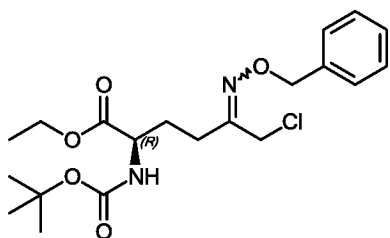
**Общий синтез**

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

**Схема пути 1**

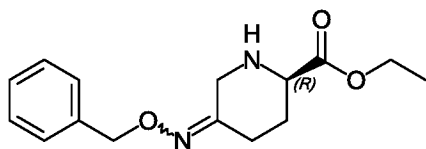


Стадия 1.a: этил (2R)-5-[(бензилокси)имино]-2-[(трет-бутокси)карбонил]амино}-6-хлоргексаноат



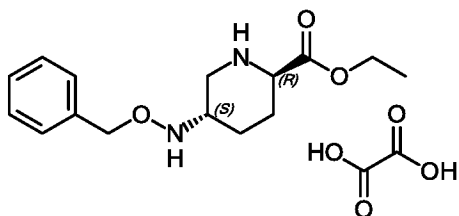
DMSO (75 мл) добавляли к раствору TMSOI (12.89 г, 58.3 ммоль) и <sup>t</sup>BuOK (6.27 г, 55.9 ммоль) в безводном THF (60 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -12 °С и раствор этил Вос-D-Проглутамата (12.5 г, 48.6 ммоль) в безводном THF (38 мл) добавляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (80 мл), H<sub>2</sub>O (15 мл) и EtOAc (200 мл), и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, и концентрировали *под вакуумом* до около 100 мл. Раствор BnONH<sub>2</sub>·HCl (8.14 г, 51.0 ммоль) в EtOAc (62 мл), добавляли и смесь перемешивали с возвратом флегмы в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, и органический слой концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (85% чистота, 19.5 г, 40.1 ммоль, 83% выход) в виде бесцветного масла, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.16 – 7.33 (m, 5H), 5.01 – 5.06 (m, 2H), 3.95 – 4.30 (m, 5H), 2.32 – 2.50 (m, 2H), 1.98 – 2.13 (m, 1H), 1.75 – 1.92 (m, 1H), 1.30 – 1.40 (m, 9H), 1.12 – 1.24 (m, 3H),

Стадия 1.b: этил (2R)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилат



К раствору этил (2*R*)-5-[(бензилокси)имино]-2-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-6-хлоргексаноата (85% чистота, 19.5 г, 40.1 ммоль) в EtOAc (157 мл) добавляли MsOH (7.8 мл, 0.12 моль) и смесь перемешивали при 42 °С в течение 2 ч. Полученную смесь добавляли к раствору K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.1 г, 0.201 моль) в H<sub>2</sub>O (100 мл) и перемешивали при 52 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (85% чистота, 13.0 г, 40.0 ммоль) в количественном выходе в виде масла темно-оранжевого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.20 – 7.34 (m, 5H), 4.99 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.45 – 3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.9, 9.8 Гц, 1H), 3.08 (dt, *J* = 14.5, 4.3 Гц, 1H), 2.01 – 2.32 (m, 3H), 1.55 – 1.80 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

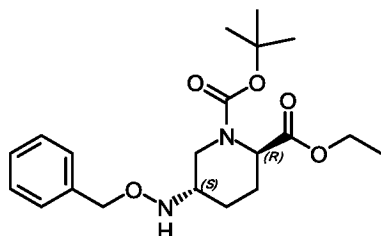
**Стадия 1.с: этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилат щавелевой кислоты**



Пропановую кислоту (23 мл, 0.240 моль) добавляли к суспензии NaBH<sub>4</sub> (3.03 г, 80.0 ммоль) в EtOAc (95 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли к раствору этил (2*R*)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилат (85% чистота, 13.0 г, 40.0 ммоль) в EtOAc (95 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (11 мл, 0.20 моль) при -20 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (75 мл) и нейтрализовывали водным раствором NH<sub>4</sub>OH. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали *под вакуумом* до объема ~75 мл. Раствор нагревали до 45 °С, и MeOH (30 мл), а затем раствор щавелевой кислоты (3.60 г, 40.0 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли. Смесь охлаждали до 0 °С, и полученный осадок отделяли *путем вакуумной фильтрации*, промывая MeOH:EtOH (1:4) и EtOAc с получением указанного в названии соединения (7.17 г, 19.1 ммоль, 48% выход), <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.25 – 7.42 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17 – 4.24 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Гц, 1H), 3.34 – 3.40 (m, 1H), 3.10

(ddd,  $J = 15.1, 7.6, 3.9$  Гц, 1H), 2.64 (t,  $J = 11.5$  Гц, 1H), 2.13 (dt,  $J = 10.2, 3.4$  Гц, 1H), 1.87 (dd,  $J = 9.0, 3.8$  Гц, 1H), 1.65 (qd,  $J = 13.2, 3.6$  Гц, 1H), 1.40 (qd,  $J = 12.8, 3.9$  Гц, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H),  $M/Z$ : 279,  $[M+H]^+$ ,  $ESI^+$ ,  $RT = 0.81$  (S1).

**Промежуточное соединение 1 (стадия 1.d): 1-трет-бутил 2-этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат**



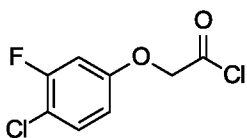
Промежуточное соединение 1

К раствору этил (2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилат щавелевой кислоты (2.22 г, 6.03 ммоль) в безводном DCM (30 мл) при 0 °С добавляли  $Et_3N$  (3.6 мл, 25.8 ммоль), DMAP (76 мг, 0.622 ммоль) и  $Co_2O$  (4.2 мл, 18.3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и DCM, и органический слой отделяли, промывали  $H_2O$  и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (86% чистота, 1.40 г, 3.18 ммоль, 53% выход) в виде бесцветного масла,  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.40 – 7.26 (m, 5H), 5.51 – 5.41 (m, 1H), 4.92 – 4.80 (m, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 3.11 (d,  $J = 45.4$  Гц, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H),  $M/Z$ : 379,  $[M+H]^+$ ,  $ESI^+$ ,  $RT = 1.09$  (S2).

**Схема пути 2**



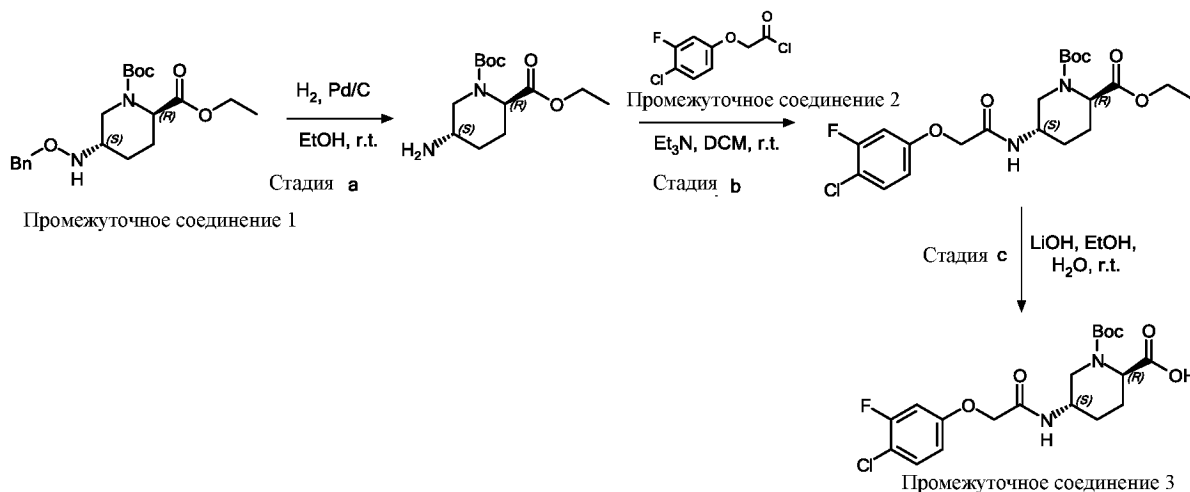
**Промежуточное соединение 2 (стадия 2.a): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил хлорид**



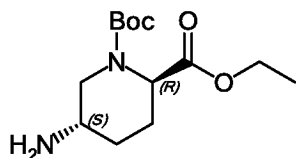
Промежуточное соединение 2

К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (5.16 г, 22.7 ммоль) в DCM (45 мл) при 0 °С добавляли оксалилдихлорид (10 мл, 0.115 моль), а затем DMF (81 мкл, 1.11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (90% чистота, 5.30 г, 21.4 ммоль, 94% выход) в виде масла оранжевого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.31 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.75 (dt, *J* = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H).

## Схема пути 3



**Стадия 3.а: 1-трет-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат**

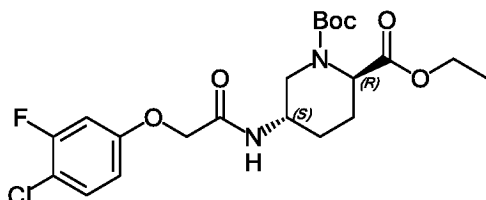


К раствору 1-трет-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (93% чистота, 8.7 г, 21.3 ммоль, Промежуточное соединение 2) в безводном EtOH (200 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd/C (10%, 2.28 г, 2.14 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали с применением SCX-2 картриджа, сначала промывая MeOH и затем элюируя 3 М NH<sub>3</sub> в MeOH с получением указанного в названии соединения (4.88 г, 17.0 ммоль, 80%



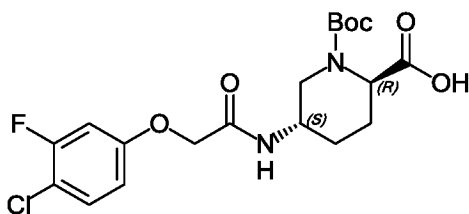
выход) в виде масла бледно-желтого цвета,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4.98 – 4.57 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 3.87 – 3.64 (m, 1H), 3.35 – 2.99 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

Стадия 3.b: 1-*трет*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида] пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К смеси 1-*трет*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилата (4.88 г, 17.0 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (14 мл, 0.103 моль) в DCM (170 мл) при 0 °C добавляли по каплям раствор 2-(4-хлор-3-фтор-фенокси)ацетил хлорида (4.19 г, 18.8 ммоль, Промежуточное соединение 1) в DCM (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (250 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50%  $\text{EtOAc}$  в гептане) с получением указанного в названии соединения (7.14 г, 15.6 ммоль, 91% выход) в виде бесцветного масла,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.32 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.86 – 6.72 (m, 2H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 4.98 – 4.66 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.09 – 3.87 (m, 1H), 3.33 – 3.10 (m, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 1H), 2.00 – 1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H),  $M/Z$ : 459, 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{RT} = 3.83$  (S4).

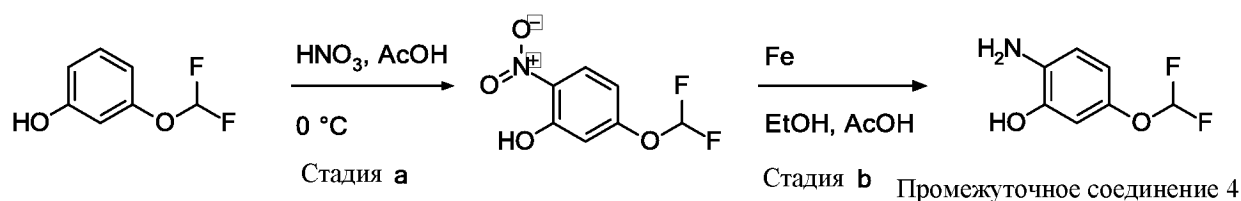
Промежуточное соединение 3 (стадия 3.c): (2*R*,5*S*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси) ацетида]пиперидин-2-карбоновая кислота



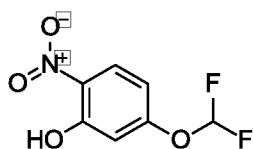
Промежуточное соединение 3

LiOH (0.78 г, 31.1 ммоль) добавляли к раствору 1-*трет*-бутил 2-этил (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс)ацетамидо]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (7.1 г, 15.6 ммоль) в EtOH (80 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, растворяли в H<sub>2</sub>O (50 мл), и экстрагировали DCM (2 × 100 мл). Водный слой затем подкисляли до pH 2 с применением 2 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в названии соединения (87% чистота, 5.60 г, 11.3 ммоль, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 54.2 Гц, 1H), 3.13 – 2.94 (m, 1H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 12.2 Гц, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 10H), *M/Z*: 429, 431 [M+H], ESI<sup>+</sup>, RT = 0.91 мин (S1).

#### Схема пути 4

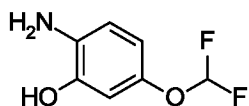


#### Стадия 4.а: 5-(дифторметокси)-2-нитрофенол



К раствору 3-(дифторметокси)фенола (1,50 г, 9,37 ммоль) в уксусной кислоте (8,0 мл, 9,37 ммоль) при 0°C медленно добавляли азотную кислоту (0,43 мл, 10,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и очищали методом FCC на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (чистота 90%, 780 мг, 3,42 ммоль, выход 37%) в виде смолы коричневого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.31 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.31 (t, *J* = 72.9 Гц, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Гц, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H).

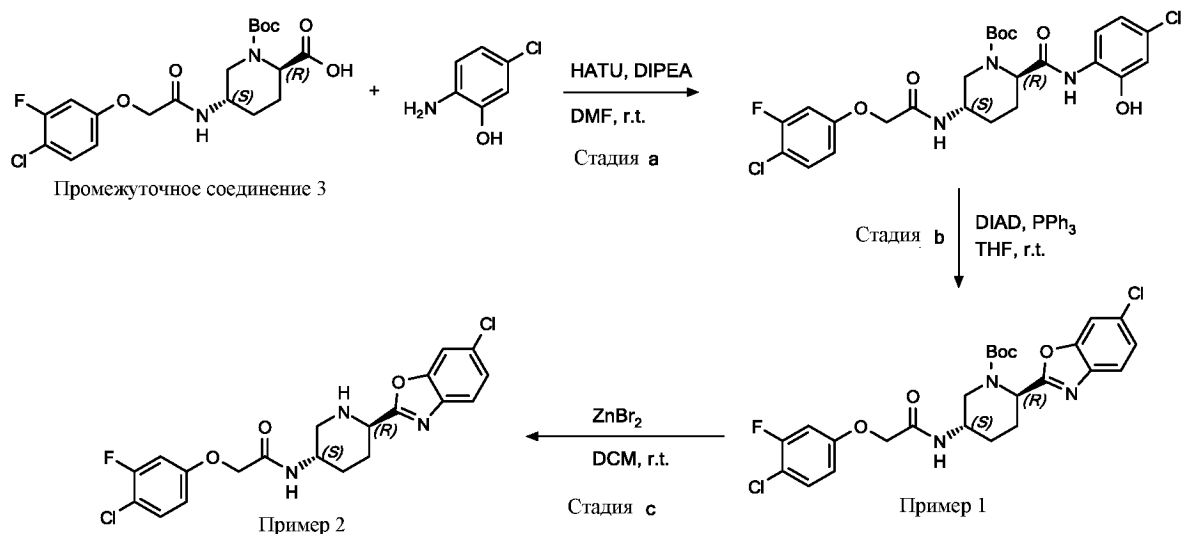
#### Промежуточное соединение 4 (стадия 4.б): 2-амино-5-(дифторметокси)фенол



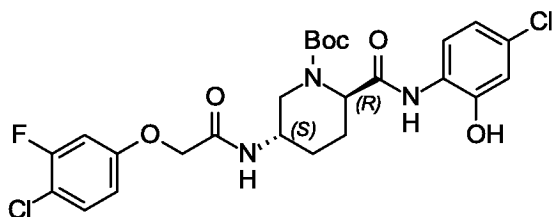
Промежуточное соединение 4

К раствору 5-(дифторметокси)-2-нитрофенола (чистота 90%, 780 мг, 3,42 ммоль) в EtOH (14 мл) добавляли AcOH (7 мл) и железо (1,91 г, 34,2 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (25 мл) и подщелачивали до pH 8 с использованием 1 М водного раствора NaOH. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические экстракты промывали H<sub>2</sub>O (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением указанного в названии соединения (чистота 50%, 800 мг, 2,28 ммоль, выход 67%) в виде масла черного цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 74.8 Гц, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.48 – 6.42 (m, 2H), 4.34 (s, 2H).

## Схема пути 5



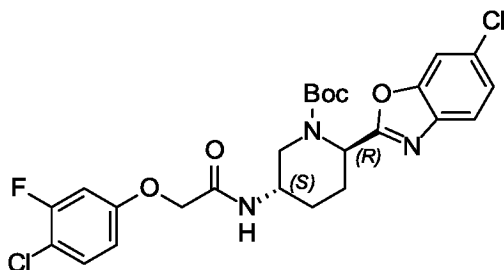
**Стадия 5.а: трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-[(4-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидамо]пиперидин-1-карбоксилат**



К раствору 2-амино-5-хлорфенола (167 мг, 1,16 ммоль), DIPEA (0,61 мл, 3,48 ммоль) и (2*R*,5*S*)-1-[(трет-бутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-

фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,16 ммоль, Промежуточное соединение 3) в DMF (безводный, 16 мл) добавляли HATU (441 мг, 1,16 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (2 x 20 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Путем очистки с помощью FCC на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) получали указанное в названии соединение (чистота 90%, 256 мг, 0,414 ммоль, выход 36%) в виде коричневого масла, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.87 – 6.65 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 4.30 – 4.13 (m, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 2.41 – 2.13 (m, 1H), 1.97 – 1.57 (m, 5H), 1.52 – 1.40 (m, 9H), *M/Z*: 556, 558 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 4.24 мин (S4).

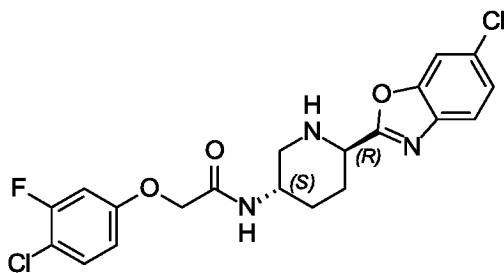
**Пример 1 (стадия 5.b): трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-1-карбоксилат**



Пример 1

К раствору трет-бутил (2*R*,5*S*)-2-[(4-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 90%, 200 мг, 0,324 ммоль) и DIAD (76 мкл, 0,388 ммоль) в THF (безводный, 4 мл) при 0 °C добавляли PPh<sub>3</sub> (110 мг, 0,421 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2 x 10 мл), органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Путем очистки с помощью FCC на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) получали указанное в названии соединение (чистота 90%, 170 мг, 0,284 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.96 – 6.80 (m, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.07 – 1.75 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), *M/Z*: 438, 440 [M-Boc+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 1.16 мин (S2).

**Пример 2 (стадия 5.c): *N*-[(3*S*,6*R*)-6-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**



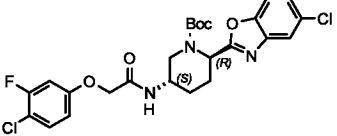
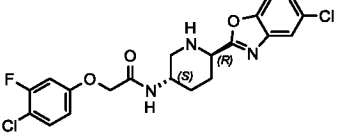
Пример 2

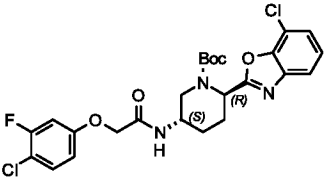
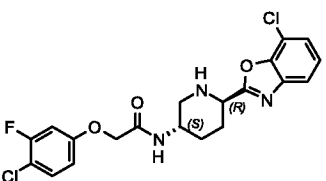
К раствору трет-бутил (2R,5S)-2-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетида]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 90%, 80 мг, 0,134 ммоль, пример 1) в DCM (безводный, 2,5 мл) добавляли  $ZnBr_2$  (90 мг, 0,401 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), промывали  $H_2O$  ( $2 \times 8$  мл), органические экстракты сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме. Путем очистки посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 3) получили указанное в названии соединение (8,2 мг, 0,0187 ммоль, 14% выход) в виде твердого вещества белого цвета,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.86 (ddd,  $J = 9.0, 2.8, 1.1$  Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 1H),  $M/Z$ : 438, 440  $[M+H]^+$ , ESI $^+$ , RT = 2.27 мин (S4).

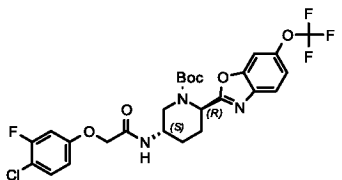
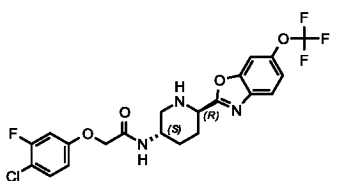
Иллюстративные соединения в **Таблице 1** синтезировали согласно общему пути 5, как проиллюстрировано для **Примеров 1 и 2**, с применением соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 1

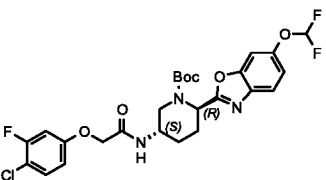
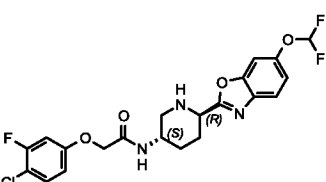
Пр им ер	Структура	Название	Промежуточ ные соединения	LCMS данные	$^1H$ ЯМР

3		<p><i>tert</i>-бутил (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетидампиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[(<i>tert</i>-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидампиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 2-амино-4-хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 438, 440 [M-Вос+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 1.15, 95% чистота (S2).</p>	
4		<p><i>N</i>-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамид</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[(<i>tert</i>-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидампиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 2-амино-4-хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 438, 440 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.16 (S4).</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.83 –</p>

					1.71 (m, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 1H).
9		<p><i>tert</i>-бутил (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2-(7- хлор-1,3- бензоксазол -2-ил)-5-[2- (4-хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо ]пиперидин- 1- карбоксилат</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1- [[<i>tert</i>- бутоксикарб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-6- хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 438, 440 [M- Boc+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 1.03, 76% чистота (S2).</p>	
10		<p><i>N</i>-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)- 6-(7-хлор- 1,3- бензоксазол -2- ил)пиперид ин-3-ил]-2- (4-хлор-3- фторфенокс и)ацетамид</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1- [[<i>tert</i>- бутоксикарб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-6- хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 438, 440 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.21 (S4).</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.8 Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.86 (ddd, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 12.3 Гц, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1H), 2.17 –</p>

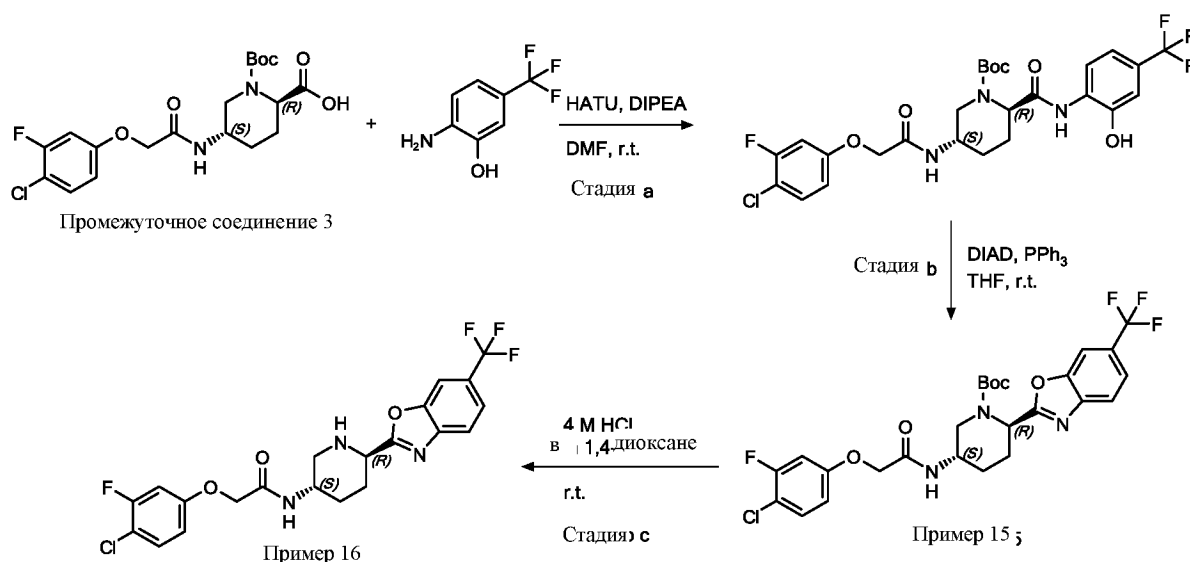
					2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H).
11		<p>трет-бутил (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[2- (4-хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо ]-2-[6- (трифтормет окси)-1,3- бензоксазол -2- ил]пиперид ин-1- карбоксилат</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1- [(<i>трет</i>- бутокси)карб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-5- (трифтормето кси)фенол гидрохлорид</p>	<p><i>M/Z</i>: 488, 490 [M- Boc+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 1.18, 81% чистота (S2).</p>	
12		<p>2-(4-хлор-3- фторфенокс и)-<i>N</i>- [(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6- [6- (трифтормет окси)-1,3- бензоксазол -2- ил]пиперид ин-3- ил]ацетамид</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1- [(<i>трет</i>- бутокси)карб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-5- (трифтормето</p>	<p><i>M/Z</i>: 488, 490 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.37 (S4).</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.3 Гц, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02 –</p>



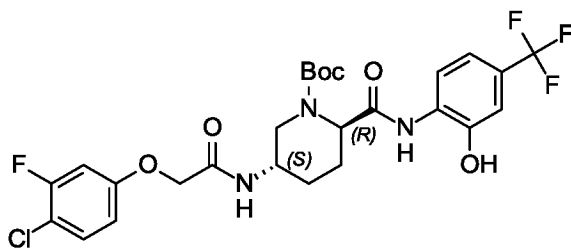
			кси)фенол гидрохлорид		3.93 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H).
13		<i>трет-бутил</i> (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-[2- (4-хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо ]-2-[6- (дифтормет окси)-1,3- бензоксазол -2- ил]пиперид ин-1- карбоксилат	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1- [( <i>трет</i> - <i>бутокси</i> )карб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-5- (дифторметок си)фенол (Промежуточ ное соединение 4)	<i>M/Z</i> : 470, 472 [M- Boc+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 1.12, 30% чистота (S2).	
14		2-(4-хлор-3- фторфенокс и)- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-6- [6- (дифтормет	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1- [( <i>трет</i> - <i>бутокси</i> )карб онил]-5-[2-(4- хлор-3- фторфенокс и)ацетамидо]пи перидин-2- карбоновая кислота (Промежуточ ное соединение 3) и 2-амино-5- (дифторметок си)фенол (Промежуточ ное соединение 4)	<i>M/Z</i> : 470, 472 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 2.22 (S4).	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.3

		окси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	ацетамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 2-амино-5-(дифторметокси)фенол (Промежуточное соединение 4)	Гц, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Гц, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 1H).
--	--	--	---	---

## Схема пути 6

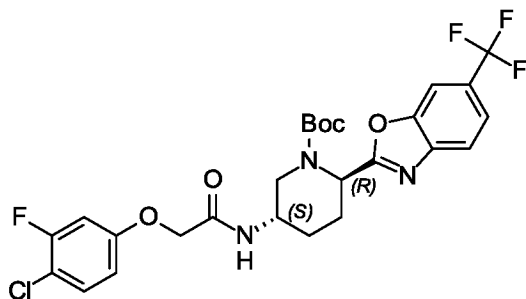


Стадия б.а: *трет-бутил (2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{{2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил}карбамоил} пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору 2-амино-5-(трифторметил)фенола (164 мг, 0.928 ммоль), DIPEA (0.49 мл, 2.79 ммоль) и (2*R*,5*S*)-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3, 400 мг, 0.928 ммоль) в безводном DMF (8 мл) добавляли HATU (353 мг, 0.928 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *в вакууме*, и очищали путем FCC на силикагеле (10 – 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (53% чистота, 507 мг, 0.456 ммоль, 49% выход) в виде бесцветного масла, *M/Z*: 590, 592 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 4.19 мин (S4).

**Пример 15 (стадия 6.b): *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

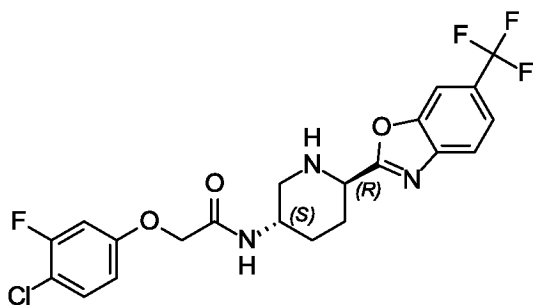


Пример 15

К раствору *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (53% чистота, 507 мг, 0.456 ммоль) и DIAD (0.11 мл, 0.547 ммоль) в безводном THF (6 мл) при 0 °C, добавляли PPh<sub>3</sub> (155 мг, 0.592 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл). Органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *в вакууме* и очищали путем FCC на силикагеле (0 – 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в названии соединения (54% чистота, 430 мг, 0.406 ммоль, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Гц, 1H),

6.84 (dd,  $J = 9.0, 2.0$  Гц, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.64 – 4.54 (m, 2H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.39 – 1.34 (m, 9H),  $M/Z$ : 472, 474  $[M+H]^+$ , ESI<sup>+</sup>, RT = 1.17 мин (S2).

**Пример 16 (стадия 6.с): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид**

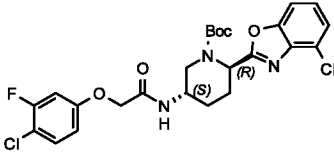
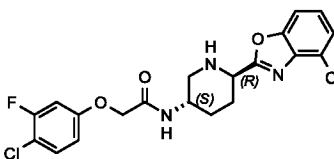


Пример 16

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (Пример 15, 54% чистота, 430 мг, 0.406 ммоль) растворяли в 4 М HCl in 1,4-dioxane (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *в вакууме* и очищали путем препаративной ВЭЖХ (Способ 3) с получением указанного в названии соединения (90 мг, 0.186 ммоль, 46% выход) в виде твердого вещества белого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 19.4, 8.2$  Гц, 2H), 7.73 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.08 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Гц, 1H), 6.86 (ddd,  $J = 9.0, 2.8, 1.0$  Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.85 – 1.51 (m, 2H),  $M/Z$ : 472, 474  $[M+H]^+$ , ESI<sup>+</sup>, RT = 2.31 мин (S4).

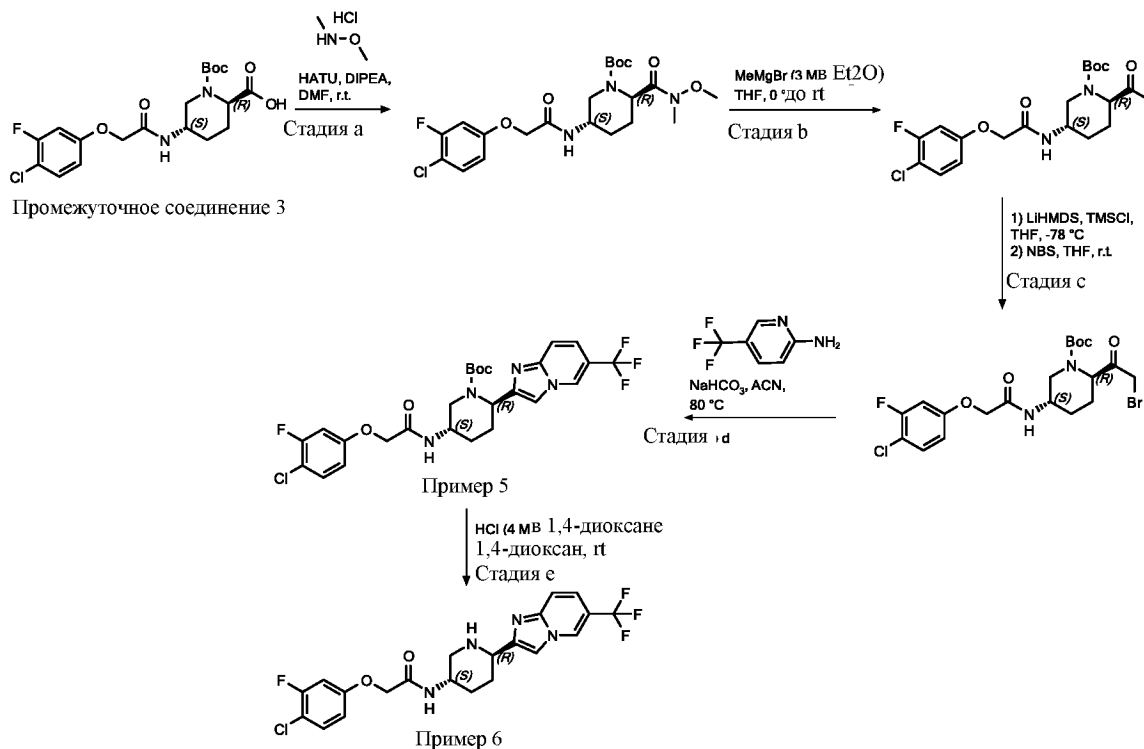
Иллюстративные соединения в **Таблице 2** синтезировали согласно общему пути 6, как проиллюстрировано для **Примеров 15 и 16**, применяя соответствующие промежуточные соединения.

**Таблица 2**

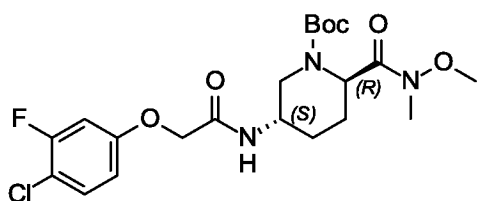
Пр им ер	Структура	Название	Промежуточ ные соединения	LCMS данные	<sup>1</sup> H ЯМР
17		<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[(<i>трет</i>-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 2-амино-3-хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 538, 540 [<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 4.37 (S4).</p>	
18		<p><i>N</i>-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид</p>	<p>(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[(<i>трет</i>-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 2-амино-3-хлорфенол</p>	<p><i>M/Z</i>: 438, 440 [<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.18 (S4).</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР(500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 3H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.9 Гц, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m,</p>

					1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H).
--	--	--	--	--	---------------------------

### Схема пути 7



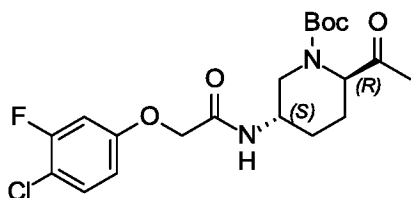
### Стадия 7.a: *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[methoxy(мэтил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *N*-метоксиметанамина, гидрохлорид (340 мг, 3.48 ммоль), DIPEA (1.8 мл, 10.4 ммоль) и (2*R*,5*S*)-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновой кислоты (1.50 г, 3.48 ммоль, Промежуточное соединение 3) в DMF (безводный, 49.2 мл) добавляли HATU (1324 мг, 3.48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в названии соединения (95% чистота, 1.58 г, 3.17 ммоль, 91% выход) в виде бесцветного масла. Продукт применяли на следующей стадии без

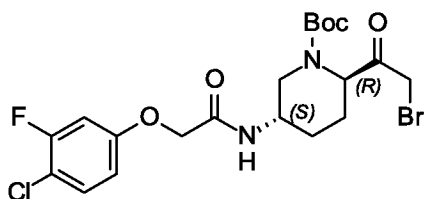
дальнейшей очистки,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.74 (dd,  $J = 10.3$ , 2.8 Гц, 2H), 6.66 (ddd,  $J = 8.9$ , 2.8, 1.1 Гц, 1H), 5.17 – 4.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.98 – 3.61 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 4H), 1.41 (s, 9H),  $M/Z$ : 496  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{RT} = 0.94$  мин (S2).

**Стадия 7.b: трет-бутил (2R,5S)-2-ацетил-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат**



К раствору *трет-бутил* (2R,5S)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[methoxy(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (1.58 г, 3.17 ммоль) в THF (безводный, 20 мл) при 0 °С добавляли 3 М  $\text{MeMgBr}$  (3 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (1.4 мл, 4.12 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры за 1 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и органический слой промывали насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3×). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали *в вакууме*. Путем очистки посредством FCC на силикагеле (10-100%  $\text{EtOAc}$  в гептане) получали указано в названии соединение (89% чистота, 622 мг, 1.29 ммоль, 41% выход) в виде масла бледно-желтого цвета,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.87 – 6.63 (m, 3H), 4.85 – 4.53 (m, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.84 – 1.56 (m, 5H), 1.45 (s, 9H),  $M/Z$ : 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{RT} = 3.46$  мин (S4).

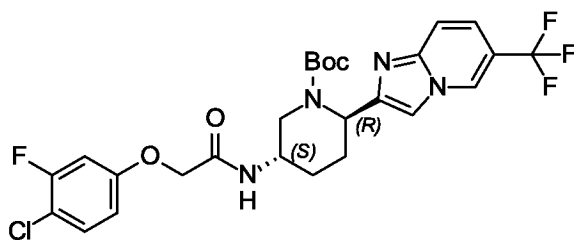
**Стадия 7.c: трет-бутил (2R,5S)-2-(2-бромацетил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат**



К раствору *трет-бутил* (2R,5S)-2-ацетил-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (89% чистота, 431 мг, 0.894 ммоль) в THF (безводном, 8 мл) при -78 °С добавляли 1 М  $\text{LiHMDS}$  в THF (2.7 мл, 2.68 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 30 мин.  $\text{TMSCl}$  (0.34 мл, 2.68 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Раствор NBS (239 мг, 1.34 ммоль) в THF (безводный, 4 мл) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и промывали насыщенным

водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и вакуумировали до сухости. Путем очистки посредством FCC на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) получали указанно в названии соединение (39% чистота, 482 мг, 0.370 ммоль, 41% выход) в виде масла желтого цвета. Продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки,  $M/Z$ : 407, 409  $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ ,  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{RT} = 3.78$  мин (S4).

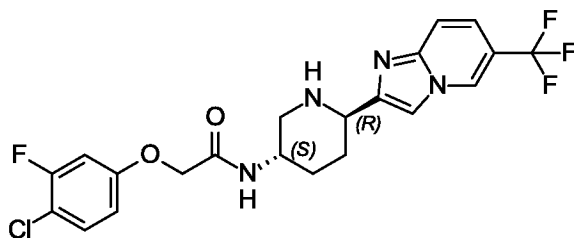
**Пример 5 (стадия 7.d): *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



Пример 5

К раствору 2-амино-5-(трифторметил)пиридина (27 мг, 0.165 ммоль), *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-2-(2-бромацетил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (39%, 215 мг, 0.165 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (14 мг, 0.165 ммоль) в ACN (безводный, 2.15 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в названии соединения (35% чистота, 240 мг, 0.147 ммоль, 89% выход) в виде масла оранжевого цвета. Продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки,  $M/Z$ : 571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{RT} = 3.71$  мин (S4).

**Пример 6 (Стадия 7.e): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид**



Пример 6

К раствору *трет*-бутил (2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (35% чистота, 240 мг, 0.147 ммоль, Пример 5) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2.0

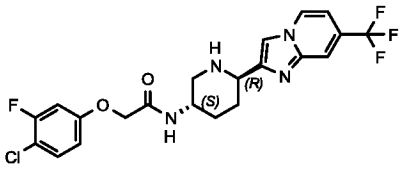


мл, 8.00 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и вакуумировали *в вакууме*. Путем очистки посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 3) получали указанное в названии соединение (95% чистота, 7.9 мг, 0.0159 ммоль, 11% выход) в виде аморфного твердого вещества грязновато-белого цвета, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 3H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 – 3.76 (m, 2H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), *M/Z*: 471 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.08 мин (S4).

Иллюстративные соединения в **Таблице 3** синтезировали согласно общему пути 7, как проиллюстрировано для **Примеров 5 и 6**, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 3

Пример	Структура	Название	Промежуточные соединения	LCMS данные	<sup>1</sup> H ЯМР
7		<i>трет-бутил</i> (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]-2-[7-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-[( <i>трет-бутокси</i> )карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]пиридин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 4-(трифторметил)пиридин-2-амин	<i>M/Z</i> : 571 [M+H] <sup>+</sup> , ESI <sup>+</sup> , RT = 3.82, 48% чистота (S4).	

8		<p>2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид</p>	<p>(2R,5S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и 4-(трифторметил)пиридин-2-амин</p>	<p>M/Z: 471 [M+H]<sup>+</sup>, ESI<sup>+</sup>, RT = 2.08 (S4).</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 2H).</p>
---	---	--	---	---	---

## II Анализы

### Анализ высокого содержания НЕК-ATF4 с визуализацией

Примеры соединений тестировали в анализе визуализации высокого содержания НЕК-ATF4 для оценки их фармакологической активности в отношении предотвращения ISR, индуцированного туникамицином. Клетки НЕК293 дикого типа высевали в 384-луночные планшеты для анализа изображений с плотностью 12000 клеток на лунку в питательной среде (содержащей DMEM/F12, 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина – 100 мкг/мл стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Через 24 часа среду заменяли на 50 мкл среды для анализа на лунку (DMEM/F12, 0,3% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина – 100 мкг/мл стрептомицина). Примеры соединений серийно разбавляли в DMSO, наносили на промежуточные планшеты и предварительно разбавляли средой для анализа, содержащей 3,3 мкМ туникамицина, с получением 11-

кратного превышения конечной концентрации для анализа. В дополнение к области тестирования примера соединения планшеты также содержали несколько контрольных лунок для целей нормализации анализа, лунки, содержащие туникамицин, но не содержащие пример соединения (высокий контроль), а также лунки, не содержащие ни пример соединения, ни туникамицина (низкий контроль). Анализ начинали с переноса 5 мкл из промежуточного планшета в планшеты для анализа с последующей инкубацией в течение 6 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Затем клетки фиксировали (4% PFA в PBS, 20 мин при комнатной температуре) и подвергали непрямому иммунофлуоресцентному окрашиванию ATF4 (первичное кроличье антитело против ATF4, клон D4B8, Cell Signaling Technologies; вторичное козью антитело Alexa Fluor 488 против IgG кролика (H +L), Thermofisher Scientific). Ядра окрашивали с использованием красителя Hoechst (Thermofisher Scientific), и планшеты визуализировали на платформе визуализации Opera Phenix High Content, оборудованной возбуждением при 405 нм и 488 нм. Наконец, изображения анализировали с использованием алгоритмов на основе сценариев. Основное показание *HEK-ATF4* контролировало соотношение сигналов ATF4 между ядром и цитоплазмой. Туникамицин индуцировал увеличение общего сигнала ATF4 соотношения, что было предотвращено примерами соединений, модулирующими ISR. Кроме того, показания *HEK-CellCount* были получены путем подсчета количества окрашенных ядер, соответствующих здоровым клеткам. Это показание служило внутренним контролем токсичности. Приведенные в настоящем документе примеры соединений не вызывали значительного снижения *CellCount*.

HEK ATF4 активность тестируемых примеров соединений представлена в **Таблице 4** следующим образом:

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

**Таблица 4**

Номер примера	HEK-ATF4 активность
---------------	---------------------

2	++
4	+
6	+
8	+
10	++
12	+++
14	++
16	+++
18	+

### Ссылочные источники

(1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Lujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.

(2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.

(3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Oct;70(19):3493-511

(4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb;11(2):113-27

(5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. *Nature.* 2013 Aug 15;500(7462):307-11

(6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem.* 1996 Mar 15;236(3):747-71

(7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018 Nov;9(6):e1491.

(8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(15):5018-30.

(9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 352(6292), 1413 –1416.

- (10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(33), 16927–16935.
- (11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. *PLoS ONE* 4: e4170
- (12) Tabas I, Ron D. *Nat Cell Biol.* 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.
- (13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol.* 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.
- (14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J.* 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.
- (15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene.* 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.
- (16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol.* 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.
- (17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol.* 2006, 26, 9517–9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.
- (18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci.* 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).
- (19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci.* 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.
- (20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Jun;41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.
- (21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis.* 2015

Mar 5;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507–11. Sustained translational repression by eIF2 $\alpha$ -P mediates prion neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM. *Hum Mutat.* 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

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

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

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

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

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

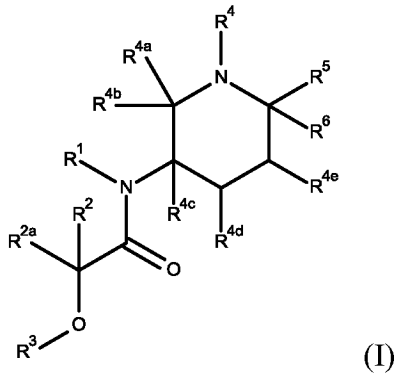
(29) Waring M, *Expert Opinion on Drug Discovery* Volume 5, 2010 - Issue 3, 235-248. Lipophilicity in Drug Discovery.

(30) Alelyunas YW, et.al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 20(24) 2010, 7312-7316. Experimental solubility profiling of marketed CNS drugs, exploring solubility limit of CNS discovery candidate.

(31) Redfern WS, et.al., *Cardiovascular Research* 58(2003), 32-45. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

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

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

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

$R^3$  представляет собой фенил или 6-ти членный ароматический гетероцикл, где  $R^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^7$  представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^8$ ,  $OR^8$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)N(R^{8a}R^{8a})$ ,  $S(O)_2N(R^{8a}R^{8a})$ ,  $S(O)N(R^{8a}R^{8a})$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $S(O)R^8$ ,  $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$ ,  $SR^8$ ,  $N(R^{8a}R^{8a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $N(R^8)C(O)R^{8a}$ ,  $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$ ,  $N(R^8)S(O)R^{8a}$ ,  $N(R^8)C(O)OR^{8a}$ ,  $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ ,  $OC(O)N(R^{8a}R^{8a})$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $R^9$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными,

$R^9$  представляет собой галоген, CN,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)N(R^{10a}R^{10a})$ ,  $S(O)_2N(R^{10a}R^{10a})$ ,  $S(O)N(R^{10a}R^{10a})$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$ ,  $SR^{10}$ ,



$N(R^{10}R^{10a})$ ,  $NO_2$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $N(R^{10})C(O)R^{10a}$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,  $N(R^{10})S(O)R^{10a}$ ,  
 $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$ ,  $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$  или  $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$ ,

$R^{10}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

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

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и  $C_{1-4}$  алкила, и

$R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH,  $OC_{1-4}$  алкила, галогена и  $C_{1-4}$  алкила,

или  $R^4$  и один из  $R^{4d}$  и  $R^{4e}$  образуют метиленовую или этиленовую группу,

или  $R^4$  и  $R^{4c}$  образуют этиленовую группу,

или  $R^{4b}$  и  $R^{4d}$  образуют ковалентную простую связь,

$R^6$  представляет собой 7-12-ти членный гетеробицикл, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^{11}$  представляет собой  $R^{12}$ , OH,  $OR^{12}$ , галоген или CN, и

$R^{12}$  представляет собой циклопропил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $R^{12}$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{13}$ , которые являются одинаковыми или разными,

$R^{13}$  представляет собой галоген, CN или  $OR^{14}$ ,

$R^{14}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

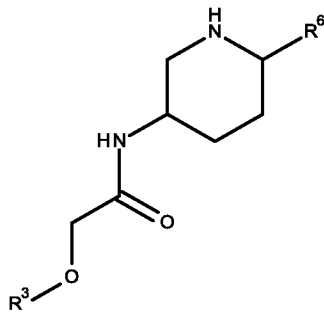
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , или  $CH_2CH_2OCH_3$ , предпочтительно, H или  $CH_3$ , более предпочтительно H.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и  $C_{1-4}$  алкила и  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH,  $OC_{1-4}$  алкила, галогена и  $C_{1-4}$  алкила, предпочтительно  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ , более предпочтительно  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  представляют собой H.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой H или  $CH_3$ , предпочтительно H.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^2$  представляет собой H, F или  $CH_3$ , предпочтительно H.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  в формуле (I) представляют собой H с получением формулы (Ia)



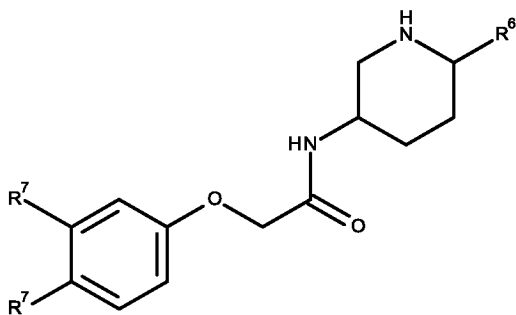
(Ia).

7. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, предпочтительно фенил, где  $R^3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^3$  замещен одним, двумя или тремя, предпочтительно одним или двумя, более предпочтительно двумя,  $R^7$ , которые являются одинаковыми или разными.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^7$  представляет собой F, Cl, Br, CN,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CH=O$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_3$ , предпочтительно  $R^7$  представляет собой  $CF_3$ , F или Cl, более предпочтительно F или Cl.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$  в формуле (I) выбраны с получением формулы (Ib)



(Ib),

где каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $CF_3$ .

11. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^6$  представляет собой хиназолинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, 1,3-бензоксазолил, пиридо[2,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиримидо[5,4-d]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, хроманил, оксазоло[4,5-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, имидазо[1,2-б]пиридазинил или 6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-d]оксазолил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными, предпочтительно,  $R^6$  представляет собой 1,3-бензоксазолил или имидазо[1,2-а]пиридинил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными, более предпочтительно,  $R^6$  представляет собой 1,3-бензоксазолил, где  $R^6$  необязательно замещен одним или несколькими  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^6$  является незамещенным или замещен одним или двумя  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или разными.

13. Соединение по любому из пп. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^{11}$  представляет собой Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$  или  $OCH_2CF_3$ .

14. Соединение по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  в формуле (I) выбраны, получая:

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидамо]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидамо]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[6-

(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[7-

(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат от

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(7-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-

фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат,

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(7-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[6-

(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[6-

(дифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(дифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

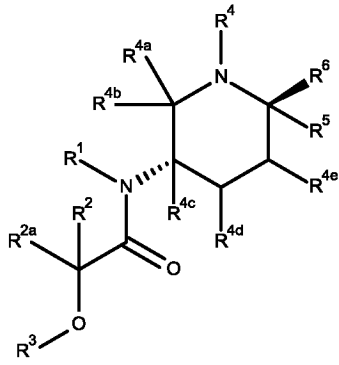
2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид,

*трет-бутил* (2*R*,5*S*)-2-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-

фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат или

*N*-[(3*S*,6*R*)-6-(4-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где формула (I) имеет стереохимию, как показано в формуле (Ic)



16. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-15 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

17. Соединение по любому из пп. 1 - 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из лейкодистрофии, синдрома умственной отсталости, нейродегенеративных заболеваний и нарушений, неопластических заболеваний, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболических заболеваний, заболеваний глаз, а также заболеваний, выбранных из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.