

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392471 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.27(51) Int. Cl. C07D 487/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.03.03

(54) ИНГИБИТОРЫ САРКОМЕРОВ СЕРДЦА

(31) 63/156,853

(32) 2021.03.04

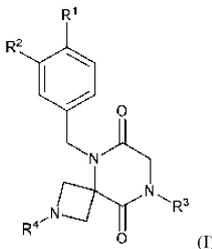
(33) US

(86) PCT/US2022/018725

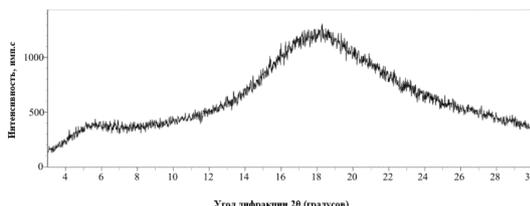
(87) WO 2022/187501 2022.09.09

(71) Заявитель:
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Морган Брэдли П., Чуанг Чихюань,
Эшкрафт Люк У., Хо Джастин, Гарсия
Альфредо (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I)



или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе. Также предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. Также предложены способы использования соединения формулы (I), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.



A1

202392471

202392471

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579120EA/032

ИНГИБИТОРЫ САРКОМЕРОВ СЕРДЦА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/156 853, поданной 4 марта 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] В настоящем документе предложены гетероциклические соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения различных заболеваний и патологических состояний сердца такими соединениями.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Раскрытие относится к определенным химическим веществам, которые избирательно модулируют саркомеры сердца, и, в частности, к определенным химическим веществам, фармацевтическим композициям и способам лечения различных заболеваний и патологических состояний сердца.

[4] Саркомер сердца состоит из сети сократительных и структурных белков, которые регулируют функцию сердечной мышцы. Компоненты саркомера сердца представляют мишень для лечения различных заболеваний и патологических состояний сердца, например, путем повышения сократимости или способствования полному расслаблению с целью модуляции систолической и диастолической функций, соответственно. Сила и скорость сокращения сердечной мышцы является основным фактором, определяющим функцию органа, и модулируется циклическими взаимодействиями актина и миозина. Регуляция связывания актина и миозина определяется сетью регуляторных белков миофиламентов и уровнем внутриклеточного Ca^{2+} . Тропониновый комплекс и тропомиозин представляют собой белки тонких филаментов, которые регулируют доступность сайтов связывания актина, а незаменимые и регулирующие легкие цепи и связывающий миозин белок С модулируют положение и механические свойства миозина.

[5] Аномалии саркомера сердца были определены в качестве основной причины различных заболеваний и патологических состояний сердца, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (hypertrophic cardiomyopathy - HCM) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF). Мутации в белках саркомера вызывают заболевание, делая сердечную мышцу «гипер-» или «гипо»сократительной. Модуляторы саркомера сердца можно использовать, чтобы восстановить сократимость и остановить или обратить течение болезни.

[6] Современные агенты, нацеленные на саркомер сердца, такие как инотропы (препараты, которые повышают сократительную способность сердца), являются слабоселективными в отношении ткани сердца, что приводит к развитию известных неблагоприятных эффектов, ограничивающих их применение. Эти неблагоприятные

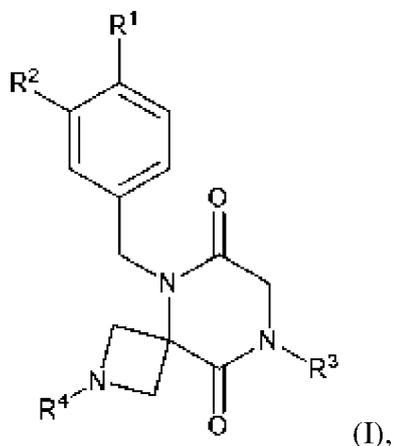
эффекты включают в себя повреждение клеток, вызванное повышенным расходом энергии, обострением нарушений релаксации и потенциальными аритмогенными побочными эффектами, которые могут возникнуть в результате повышения концентрации цитозольного Ca^{2+} и циклического АМФ в инотропно-стимулированном миокарде. Учитывая ограничения современных агентов, требуются новые подходы для улучшения функции сердца при НСМ и HFpEF.

[7] По-прежнему существует большая потребность в агентах, которые используют новые механизмы действия, и которые могут иметь лучшие результаты с точки зрения облегчения симптомов, безопасности и смертности пациентов, как краткосрочные, так и долгосрочные. Новые агенты с улучшенным терапевтическим индексом по сравнению с современными средствами обеспечат средства для достижения таких клинических результатов. Селективность агентов, направленных на саркомер сердца (например, путем нацеливания на сердечный миозин), была определена как важное средство для достижения такого улучшенного терапевтического индекса. В настоящем изобретении предложены такие агенты (в частности, ингибиторы саркомеров сердца) и способы их применения. Эти агенты являются аллостерическими ингибиторами сердечного миозина. Преимущества этих соединений включают в себя лучший терапевтический индекс, меньшее влияние на расслабление сердца, лучшую фармакокинетику и лучшую безопасность. Агенты по настоящему изобретению также полезны с той точки зрения, что они могут обеспечить введение дозы один раз в день в способах применения, описанных в настоящем документе.

[8] В настоящем изобретении предложены химические вещества, фармацевтические композиции и способы для лечения сердечной недостаточности, включая НСМ и HFpEF. Композиции представляют собой ингибиторы саркомеров сердца, например, ингибиторы сердечного миозина.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[9] В одном аспекте предложено соединение формулы (I):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где:

R¹ представляет собой галоген или C₁₋₆галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

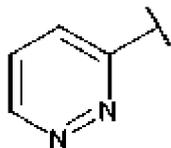
циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных или C_{1-6} галогеналкильных заместителей, или

C_{1-6} алкил; и

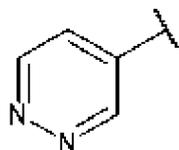
R^4 представляет собой:

-C(O)H,

-C(O)NH₂,

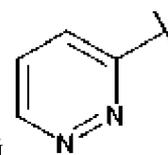


или



при условии, что:

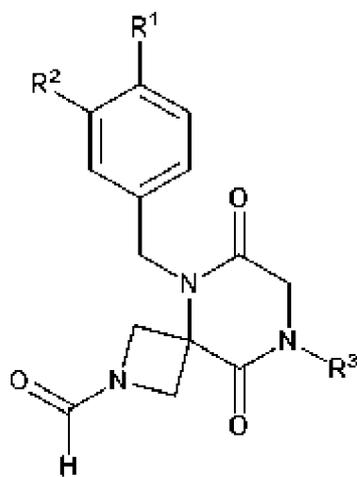
(1) когда R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, то R^4 представляет собой



(2) когда R^3 представляет собой *изо*-пропил, то общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере два, а

(3) когда R^3 представляет собой циклогексил, замещенный одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} галогеналкильных заместителей, то R^4 отличен от -C(O)H.

[10] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-A):

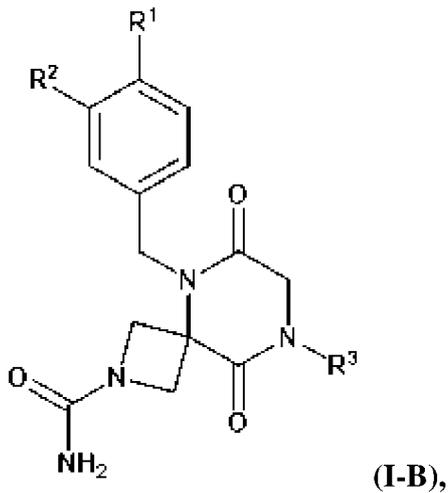


(I-A),

или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого

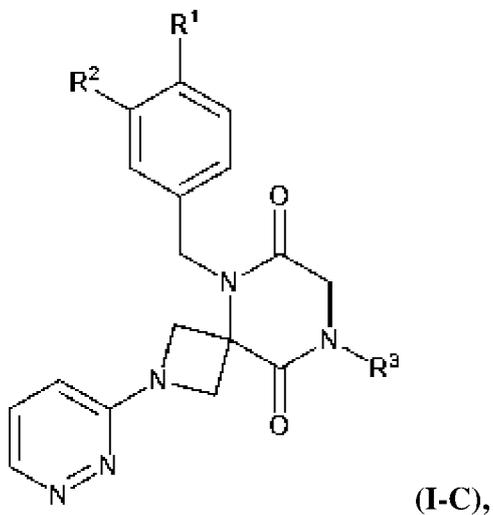
из вышеперечисленного, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в настоящем документе для соединения формулы (I).

[11] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-B):



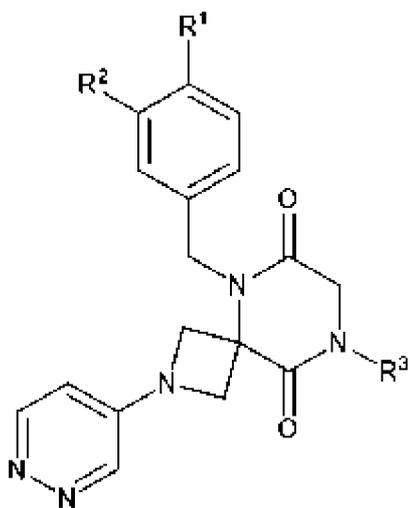
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в настоящем документе для соединения формулы (I).

[12] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-C):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в настоящем документе для соединения формулы (I).

[13] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-D):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в настоящем документе для соединения формулы (I).

[14] В некоторых аспектах предложены соединения, выбранные из группы, состоящей из соединений из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

[15] В некоторых аспектах предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение формулы (I), или любую его вариацию или вариант осуществления, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, и (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[16] В некоторых аспектах предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), или любого его варианта, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или любой его вариант, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления HCM является обструктивной или необструктивной или вызвана саркомерными и/или несаркомерными мутациями. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда, стенокардии и обструкции выносящего тракта левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой гипертоническую болезнь сердца, врожденный порок сердца, ишемию сердца, ишемическую болезнь сердца, диабетическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную

недостаточность, кардиоренальный синдром или инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с физиологическим старением сердца и/или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

[17] В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с НСМ, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), или любого его варианта, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или любую его вариацию, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунан.

[18] В некоторых аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), или любой его вариации, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или любую его вариацию, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из гипертонии, клапанных пороков сердца (таких как аортальный стеноз и регургитация митрального клапана), метаболических синдромов (таких как диабет и ожирение), терминальной стадии почечной недостаточности, склеродермии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунан и болезни Помпе.

[19] В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. Также предложены способы лечения мышечной дистрофии (например, мышечная дистрофия Дюшенна) или болезни накопления гликогена.

[20] Также предложены способы ингибирования саркомера сердца, причем способ включает приведение в контакт саркомера сердца с соединением формулы (I), или любой его вариацией, или его стереоизомером или таутомером, или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, или с фармацевтической

композицией, содержащей соединение формулы (I), или любую его вариацию, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[21] На ФИГ. 1 показана экспериментальная картина порошковой рентгеновской дифракции (X-ray powder diffraction - XRPD) аморфной формы 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[22] Используемые в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

[23] Во всей этой заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (I) включают в себя все подгруппы формулы (I), определенные в настоящем документе, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в настоящем документе. Ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включают в себя ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включают в себя их полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включают в себя их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включают в себя их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), включают в себя их сольваты.

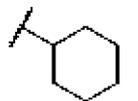
[24] «Алкил» охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C₁₋₆ алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «пропил» включает в себя n-пропил и изопропил; а «бутил»

включает в себя н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Примеры алкильных групп включают в себя, помимо прочего, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил.

[25] Когда задан диапазон значений (например, C₁₋₆ алкил), включено каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, «C₁₋₆ алкил» включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ и C₁₋₂ алкил.

[26] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[27] «Галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, как определено в настоящем документе, где один или большее количество атомов водорода в алкильном фрагменте замещены одним или большим количеством независимо выбранных галогеновых фрагментов. Примеры галогеналкильных фрагментов включают в себя, помимо прочего, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CHCl₂, -CH₂-CCl₃ и -CHF-CH₂Cl.



[28] «Циклогексил» относится к фрагменту

[29] Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, включают в себя все возможные энантимеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантимеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают в себя как E, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают в себя все возможные таутомеры.

[30] «Защитная группа» имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т. е. группа, которая избирательно блокирует один или большее количество реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как реакция завершена. Различные защитные группы раскрыты, например, в Т.Н. Greene и Р. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, «гидроксил-защищенная форма» содержит по меньшей мере одну гидроксигруппу, защищенную гидроксизащитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

[31] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из

приведенных в настоящем документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в настоящем документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, шавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[32] Если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[33] «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения.

Подходящие растворители включают в себя, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают в себя гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

[34] Термин «замещенный» означает, что конкретная группа или фрагмент имеет один или большее количество заместителей, например, алкильных заместителей или галогеналкильных заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет один заместитель. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет два заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет три заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет пять заместителей.

[35] Под «необязательный» или «необязательно» подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный циклогексил» охватывает как незамещенный циклогексил, так и замещенный циклогексил, как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или большее количество заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо структур замещения или замены, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе нестабильными. Также следует понимать, что когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает в себя как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент являются незамещенными.

[36] Раскрытые и/или описанные в настоящем документе соединения могут представлять собой обогащенные изотопные формы, например, обогащенные по содержанию ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном варианте осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США №№ 5846514 и 6334997. Такие дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в настоящем документе. Замещенные дейтерием соединения могут быть синтезированы с использованием разнообразных методов, таких как те, которые описаны в: Dean, D.,

Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

[37] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, его использование в фармацевтических композициях является самым собой разумеющимся. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

[38] Термины «пациент», «индивидуум» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект представляет собой человека, например, человека, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

[39] В контексте настоящего документа термин «терапевтический» относится к способности модулировать саркомер сердца. В контексте настоящего документа термин «модуляция» относится к изменению активности как к прямому или косвенному ответу на присутствие химического вещества, как описано в настоящем документе, относительно активности в отсутствие химического вещества. Изменение может представлять собой увеличение активности или уменьшение активности, и может быть связано с прямым взаимодействием химического вещества с мишенью или из-за взаимодействия химического вещества с одним или большим количеством других факторов, которые, в свою очередь, влияют на активность мишени. Например, присутствие химического вещества может, например, увеличивать или уменьшать активность мишени путем прямого связывания с мишенью, обуславливая (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение другим фактором активности мишени или (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение количества мишени, присутствующей в клетке или организме.

[40] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в настоящем документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой

количество, достаточное для лечения заболевания, чувствительного к модуляции саркомера сердца. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, схемы введения, которой необходимо следовать, времени введения, способа введения, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически путем расчета биодоступности.

[41] «Лечение» (и родственные термины, такие как «лечить», «вылеченный», «лечащий») включает в себя одно или большее количество из: ингибирования заболевания или расстройства; замедления или остановки развития клинических симптомов заболевания или расстройства и/или облегчения заболевания или расстройства (т. е. облегчения или регресса клинических симптомов). Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство.

[42] «АТФаза» относится к ферменту, который гидролизует АТФ. АТФазы включают в себя белки, содержащие молекулярные двигатели, такие как миозины.

[43] В контексте настоящего документа термин «селективное связывание» или «селективно связывать» относится к предпочтительному связыванию с целевым белком в одном типе мышц или мышечных волокон в отличие от других типов. Например, соединение селективно связывается с быстрым скелетным тропонином С, если соединение предпочтительно связывается с тропонином С в тропониновом комплексе быстрых скелетных мышечных волокон или саркомера по сравнению с тропонином С в тропониновом комплексе медленных мышечных волокон или саркомера или с тропонином С в тропониновом комплексе саркомера сердца.

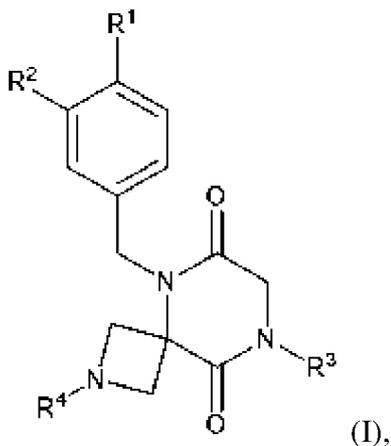
[44] Понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе как «содержащие», включают в себя «состоящие из» и «состоящие по существу из» варианты осуществления.

Соединения

[45] Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем документе, в том числе в кратком изложении и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в настоящем документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в

настоящем документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в настоящем документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

[46] В одном аспекте предложены соединения формулы (I):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где:

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

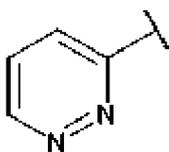
циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных или C_{1-6} галогеналкильных заместителей, или

C_{1-6} алкил; и

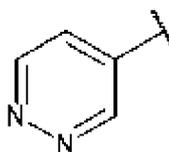
R^4 представляет собой:

-C(O)H,

-C(O)NH₂,

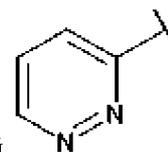


или



при условии, что:

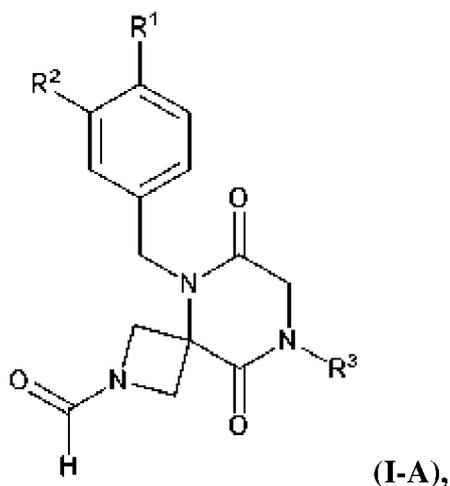
(1) когда R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, то R^4 представляет собой



(2) когда R^3 представляет собой *изо*-пропил, то общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере два, а

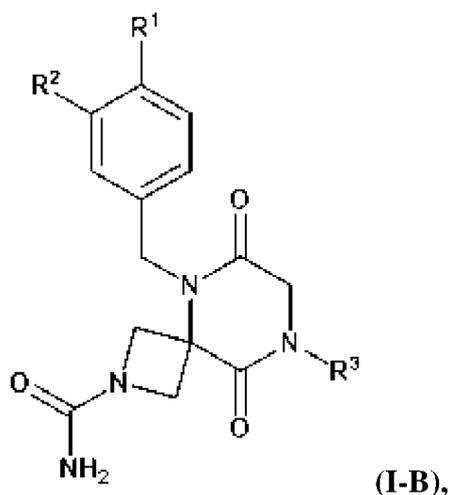
(3) когда R^3 представляет собой циклогексил, замещенный одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} галогеналкильных заместителей, то R^4 отличен от $-C(O)H$.

[47] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^4 представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где соединение представляет собой соединение формулы (I-A):



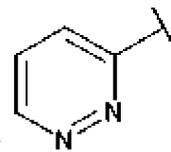
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

[48] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^4 представляет собой $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где соединение представляет собой соединение формулы (I-B):



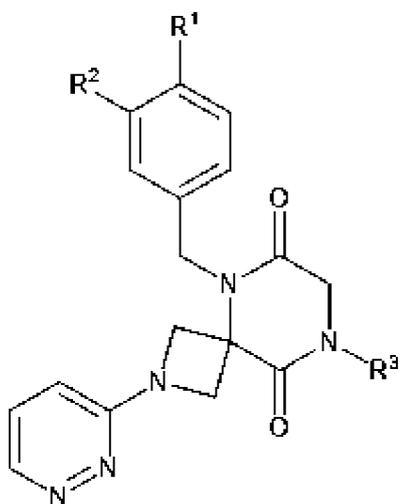
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

[49] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически



приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^4 представляет собой

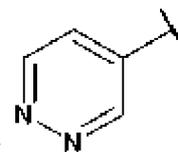
. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где соединение представляет собой соединение формулы (I-C):



(I-C),

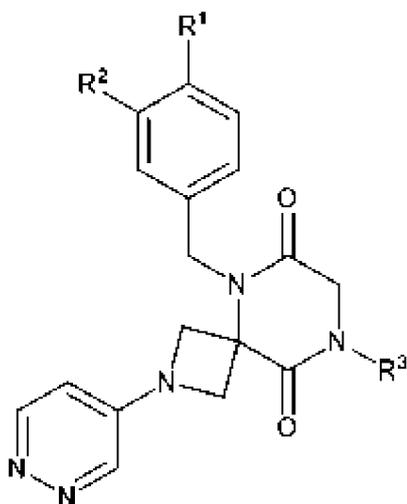
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

[50] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически



приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^4 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где соединение представляет собой соединение формулы (I-D):

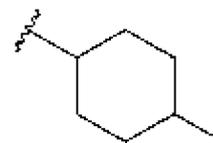


или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

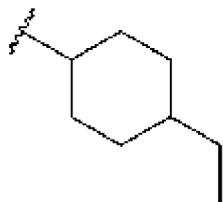
[51] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных или C_{1-6} галогеналкильных заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных или C_{1-6} галогеналкильных заместителей.

[52] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-3} алкильных заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных метиловых или этиловых заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством метиловых заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством этиловых заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним метиловым заместителем. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним этиловым заместителем. В

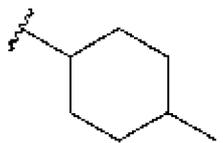
некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



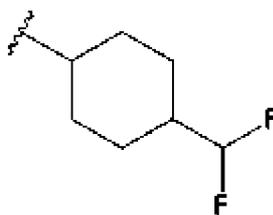
или



. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

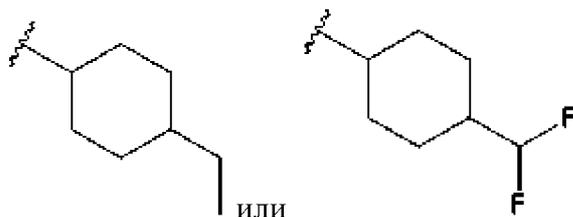
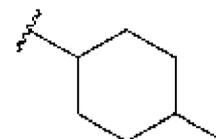


[53] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} галогеналкильных заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил, где циклогексил замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-3} галогеналкильных заместителей. В некоторых вариантах



осуществления R^3 представляет собой

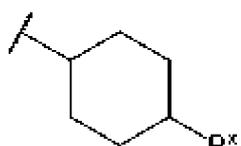
[54] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



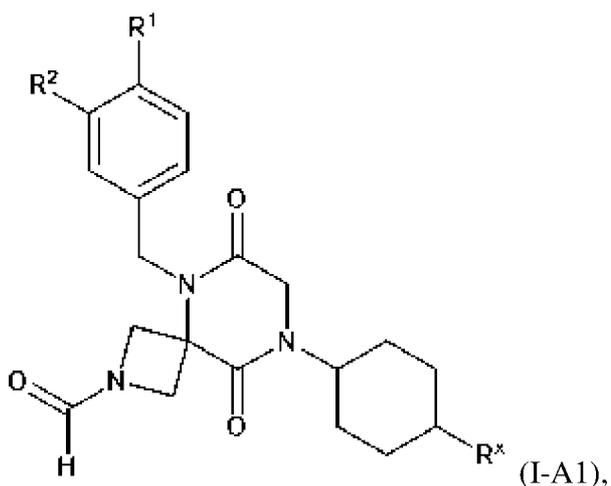
или



[55] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или формулы (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет

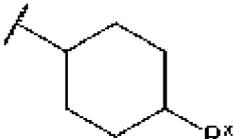


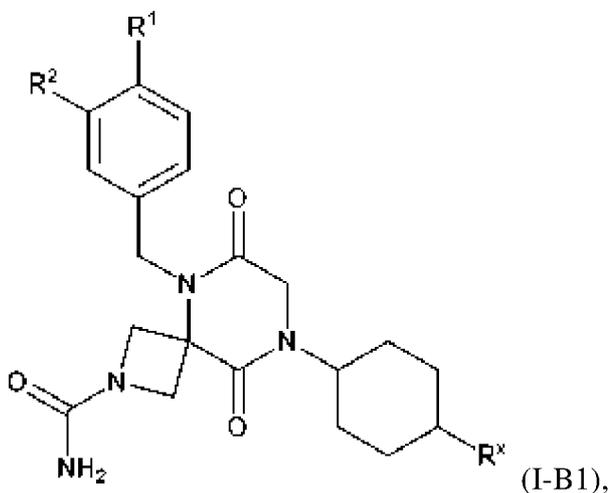
собой R^x , где R^x представляет собой C_{1-6} алкил, где соединение представляет собой соединение формулы (I-A1):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления R^x представляет собой метил.

[56] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или формулы (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет

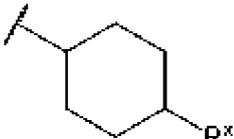
собой , где R^x представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил, где соединение представляет собой соединение формулы (I-B1):

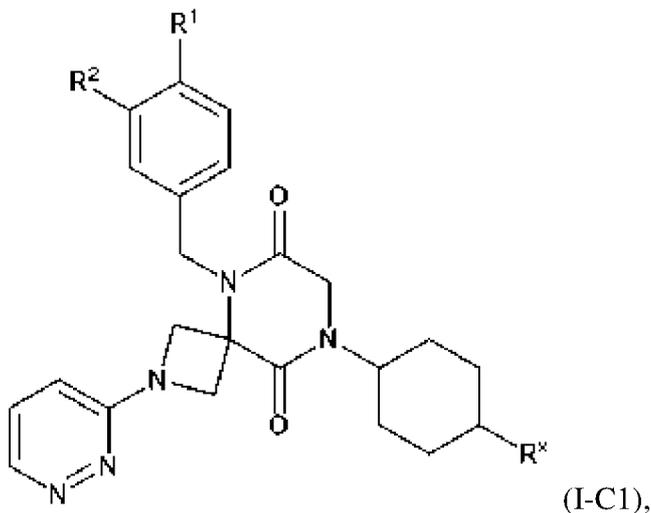


или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I-B1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^x представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^x представляет собой метил.

[57] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено

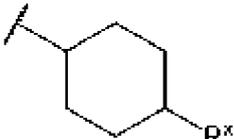
соединение формулы (I) или формулы (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет

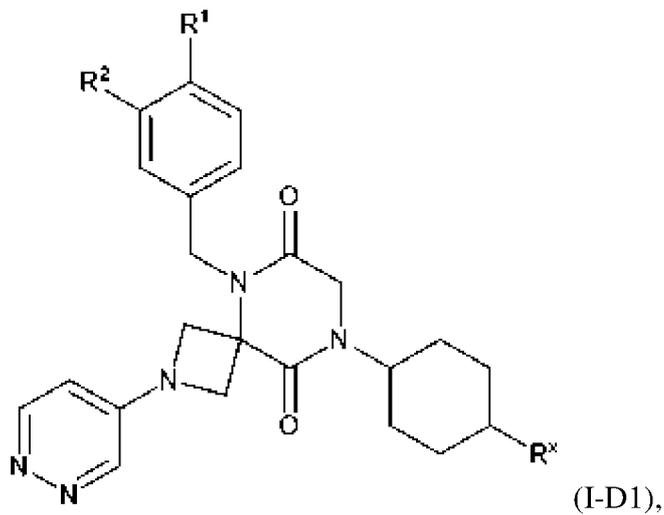
с собой  , где R^x представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил, где соединение представляет собой соединение формулы (I-C1):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I-C1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^x представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^x представляет собой метил.

[58] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или формулы (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет

с собой  , где R^x представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил, где соединение представляет собой соединение формулы (I-D1):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^x представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^x представляет собой метил.

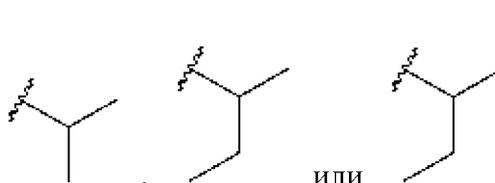
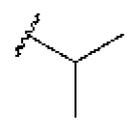
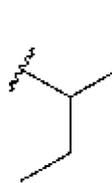
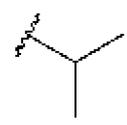
[59] В некоторых вариантах осуществления вышеперечисленного R^3 представляет

собой , где фрагмент присоединен к остатку молекулы в стереохимической конфигурации (1r,4r). В некоторых вариантах осуществления R^3

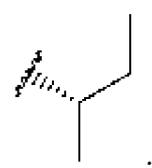
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^3

представляет собой .

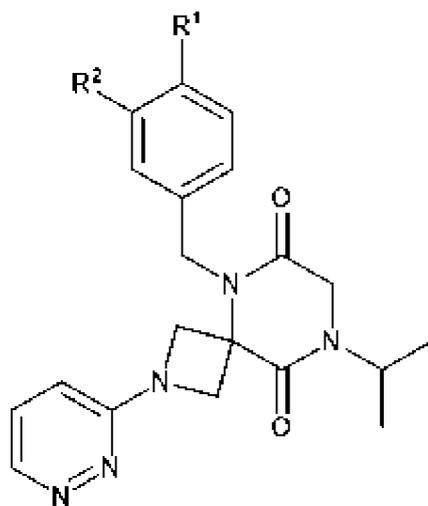
[60] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления

R^3 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  .

[61] В некоторых вариантах осуществления вышеперечисленного R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил, где C_{1-6} -алкильный фрагмент R^3 присоединен к остатку молекулы в стереохимической конфигурации *S*. В некоторых вариантах осуществления R^3

представляет собой  .

[62] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или формулы (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^3 представляет собой *изо*-пропил, где соединение представляет собой соединение формулы (I-C2):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I-C2), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере два. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет два. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере три. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет три. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере четыре. В некоторых вариантах осуществления общее

число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет четыре.

[63] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор.

[64] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-2} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$.

[65] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^2 представляет собой H.

[66] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой хлор.

[67] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил.

[68] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой галоген. В

некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой метил.

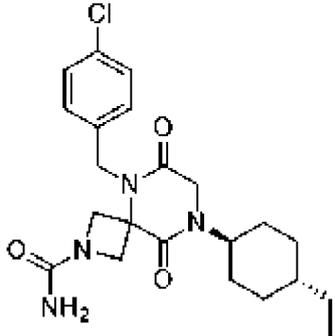
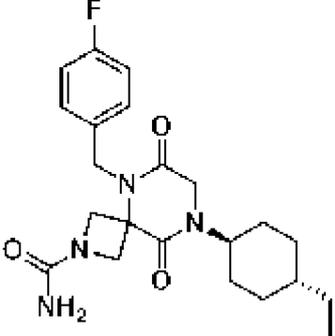
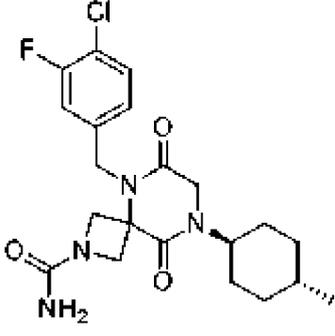
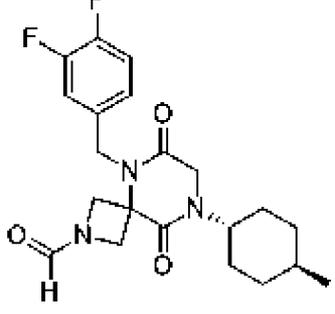
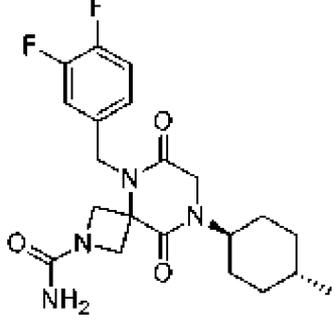
[69] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где R^1 представляет собой галоген, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$, а R^2 представляет собой H.

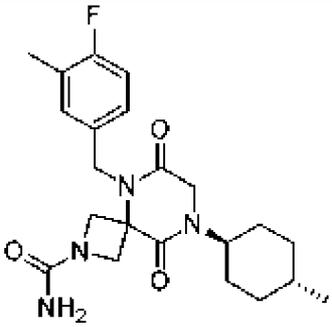
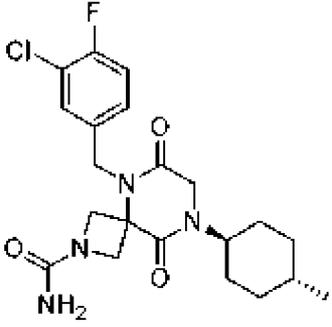
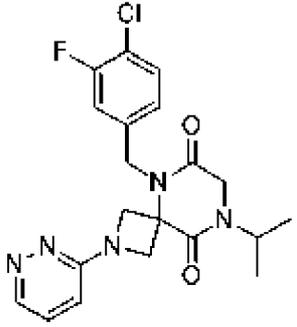
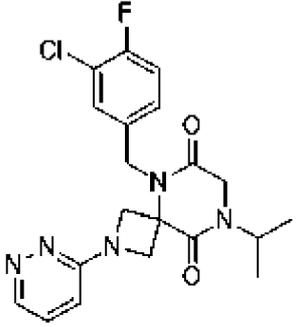
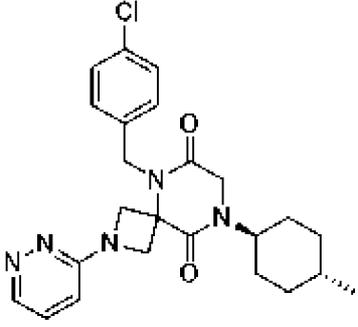
[70] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген и R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор, а R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор и R^2 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор и R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, а R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор, а R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$, а R^2 представляет собой галоген.

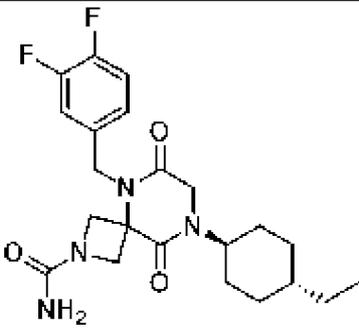
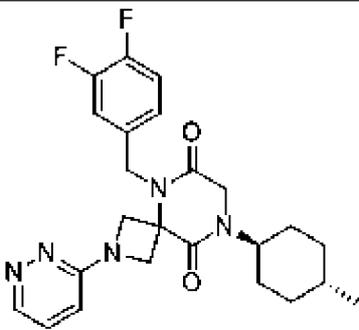
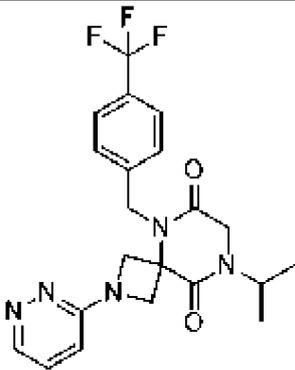
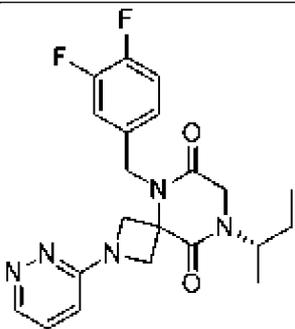
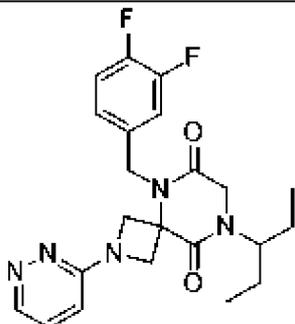
[71] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген, а R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор, а R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор или хлор, а R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, а R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор, а R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, а R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$, а R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

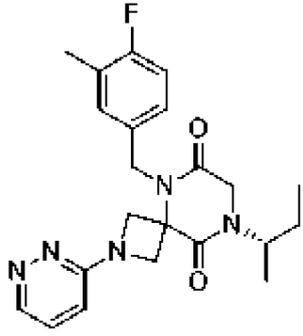
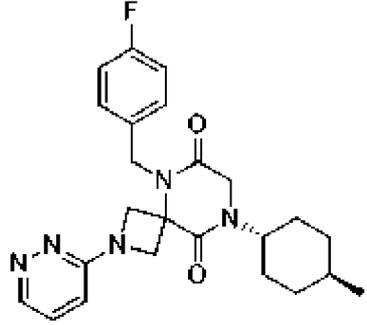
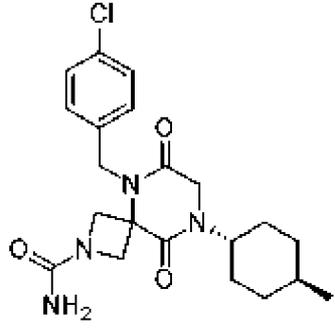
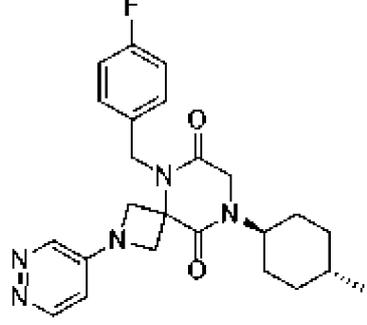
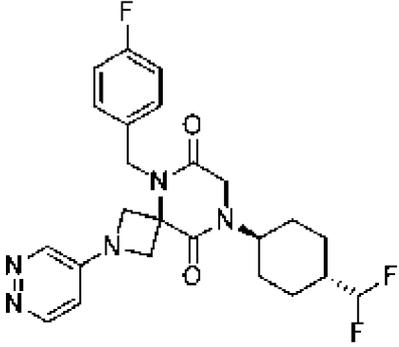
[72] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения и их соли, описанные в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Соединение №	Структура	Название
1		5-(4-хлорбензил)-8-((1r,4r)-4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
2		8-((1r,4r)-4-этилциклогексил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
3		5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
4		5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид
5		5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

6		5-(4-фтор-3-метилбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
7		5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
8		5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
9		5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
10		5-(4-хлорбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

11		5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
12		5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
13		8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
14		(S)-8-(втор-бутил)-5-(3,4-дифторбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
15		5-(3,4-дифторбензил)-8-(пентан-3-ил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

16		(S)-8-(втор-бутил)-5-(4-фтор-3-метилбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
17		5-(4-фторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
18		5-(4-хлорбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
19		5-(4-фторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
20		8-((1r,4r)-4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-фторбензил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

[73] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где соединение выбрано из группы,

состоящей из

5-(4-хлорбензил)-8-(4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

8-(4-этилциклогексил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(3,4-дифторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида;

5-(3,4-дифторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(4-фтор-3-метилбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(4-хлорбензил)-8-(4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(3,4-дифторбензил)-8-(4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(3,4-дифторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

8-(втор-бутил)-5-(3,4-дифторбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(3,4-дифторбензил)-8-(пентан-3-ил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

8-(втор-бутил)-5-(4-фтор-3-метилбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(4-фторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола;

5-(4-хлорбензил)-8-(4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид;

5-(4-фторбензил)-8-(4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диола и

8-(4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-фторбензил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-

триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона,

или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

[74] В некоторых вариантах любое из описанных в настоящем документе соединений, такое как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или любая его вариация, или соединение из таблицы 1, может быть дейтерировано (*m.e.* один или большее количество атомов водорода заменены одним или большим количеством атомов дейтерия). В некоторых из этих вариантов соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области техники.

[75] Любая приведенная в настоящем документе формула, такая как формула (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), предназначена для представления соединений, имеющих структуры, изображенные структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для представления рацемата, одной или большего количества энантиомерных форм, одной или большего количества диастереомерных форм, одной или большего количества атропоизомерных форм и их смесей в любом соотношении. Когда соединение из таблицы 1 изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в настоящем документе также предложена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Например, когда соединение из таблицы 1 имеет стереоцентр, который имеет стереохимическую конфигурацию «S», в настоящем документе также предложен энантиомер соединения, причем данный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R». Аналогичным образом, когда соединение из таблицы 1 имеет стереоцентр, который находится в конфигурации «R», в настоящем документе также предложен энантиомер соединения в стереохимической конфигурации «S». Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «S» и «R». Кроме того, если соединение из таблицы 1 имеет два или более стереоцентров, также предложены любые энантиомеры или диастереомеры соединения. Например, если соединение из таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно,

стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, и стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно. Если соединение из таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, и стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно. Если соединение из таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно, стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, и стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно. Аналогично, если соединение из таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, и стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е., *цис* и *транс* изомеров), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и полиморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

[76] Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в настоящем документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в настоящем документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в настоящем документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивидууму или субъекту.

[77] Соединения, изображенные в настоящем документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в настоящем документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в настоящем документе, а также несольевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, предложенных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

[78] В одной вариации соединения настоящего изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму или субъекту. В другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие

соединение, подробно описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другой вариации предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений пригодны для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

[79] Любая вариация или вариант осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , предложенные в настоящем документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления изобретения R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

[80] В контексте настоящего документа, когда любая переменная встречается в химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

[81] Формула (I) включает в себя все ее подформулы. Например, формула (I) включает в себя соединения формулы (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1).

[82] Определенные названия соединений, представленные в настоящем документе, в том числе в таблице 1, предоставлены с помощью ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных номенклатурных систем и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают в себя, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

[83] В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемая соль, могут обладать преимуществами, связанными с одним или большим количеством из следующего: профиль hERG, профиль токсичности, окно безопасности, селективность, нецелевой профиль, благоприятный профиль взаимодействия лекарственных веществ, ФК параметры, включая биодоступность, клиренс и период полужизни, механизм действия, ингибирование CYP и профиль зависимость от времени ингибирования, проницаемость и/или отток, растворимость, метаболизм, фракция несвязанного вещества, достаточная доза для человека и простота синтеза в большом масштабе.

Композиции

[84] Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают в себя соединение, раскрытое и/или описанное в настоящем документе, и один или большее количество дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов, носителей, вспомогательных веществ и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают в себя те, которые описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или адъювант и по меньшей мере одно химическое вещество, как описано в настоящем документе. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают в себя, помимо прочего, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат одно или большее количество соединений, описанных в настоящем документе, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

[85] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в настоящем документе. Композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты.

[86] Любая из композиций, описанных в настоящем документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области техники. Любая из описанных в настоящем документе композиций может содержать одно или большее количество соединений или конъюгатов, которые являются по существу чистыми.

[87] Также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в настоящем документе.

Способы применения

[88] Соединения и фармацевтические композиции из настоящего документа можно использовать для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума или субъекта.

[89] При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может развиваться у индивидуума или субъекта с риском развития заболевания или расстройства.

[90] Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, действуют путем ингибирования миозина. Такое ингибирование потенциально уменьшает количество независимых миозиновых головок, взаимодействующих с актиновыми филаментами, уменьшая число сокращений. Уменьшение сокращений сердечной мышцы может быть

важным для лечения заболеваний сердца, в которых повышенная сократимость является проблемой. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или предотвращения заболевания сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или предотвращения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения установленного или диагностированного заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы предотвращения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе.

[91] Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения заболевания сердца у субъекта. В некоторых аспектах предложены соединение или композиция, описанные в настоящем документе, для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении или профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленного для применения при лечении заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении установленного или диагностированного заболевания сердца. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при предотвращении заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с HCM. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного со вторичным утолщением стенки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при облегчении симптома, связанного с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при снижении риска развития симптома, связанного с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из Таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленного для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении мышечной дистрофии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при лечении болезни накопления гликогена. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при модуляции саркомера сердца, например, ингибировании саркомера сердца. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного для применения при потенцировании сердечного миозина.

[92] В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой мышь, крысу, собаку, кошку, свинью, овцу, лошадь, корову или человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет установленное или диагностированное заболевание сердца. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется установленная или диагностированная гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет риск развития заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация, которая повышает риск развития заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация, которая повышает риск развития гипертрофической кардиомиопатии (HCM). В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой саркомерную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина β (MHC- β), тропонине T сердечной мышцы (cTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающем миозин белке C сердечного типа (MYBPC3), тропонине I сердца (cTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титине (TTN), изоформе желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актине сердечной мышцы, белке LIM в мышце (MLP) или активированной протеинкиназой AMP некаталитической субъединице гамма 2 (PRKAG2). В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию в MHC- β . В некоторых вариантах

осуществления у субъекта имеется установленная или диагностированная гипертрофическая кардиомиопатия без подтвержденной генетической этиологии.

[93] В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен высокому риску развития прогрессирующих симптомов. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен высокому риску развития фибрилляции предсердий, желудочковых тахикардий, инсульта и/или внезапной смерти. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется снижение физической активности. В некоторых вариантах осуществления снижение физической активности является таким же, что и у контрольной популяции того же возраста. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет показания для хирургического вмешательства или чрескожной абляции для лечения заболевания сердца.

[94] В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой необструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления HCM связана с саркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления HCM связана с несаркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой обструктивную или необструктивную HCM, вызванную саркомерной и/или несаркомерной мутациями. В некоторых вариантах осуществления саркомерная мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина β (MHC- β), тропонине Т сердечной мышцы (cTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающем миозин белке С сердечного типа (MYBPC3), тропонине I сердца (cTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титине (TTN), изоформе желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актине сердечной мышцы или мышечном белке LIM (MLP). В некоторых вариантах осуществления саркомерная мутация представляет собой мутацию в MHC- β . В некоторых вариантах осуществления несаркомерная мутация представляет собой мутацию в активированной протеин-киназой AMP некаталитической субъединице гамма 2 (PRKAG2).

[95] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Фабри, болезнь Данона, митохондриальную кардиомиопатию или синдром Нунан.

[96] Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли

любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM.

[97] В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой диастолическую дисфункцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой первичную или вторичную рестриктивную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой патологическое состояние или симптомы, вызванные ишемической болезнью сердца. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой инфаркт миокарда или стенокардию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой обструкцию выносящего тракта левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой гипертоническую болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой врожденный порок сердца. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой ишемию сердца и/или ишемическую болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой диабетическую болезнь сердца. В других вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой застойную сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой правостороннюю сердечную недостаточность. В других вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой кардиоренальный синдром. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с физиологическим старением сердца или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

[98] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного со вторичным утолщением стенки левого желудочка, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гипертонию, пороки сердца (аортальный стеноз, регургитация митрального клапана), метаболические синдромы (диабет, ожирение), терминальную стадию почечной недостаточности, склеродермию, апноэ во сне, амилоидоз, болезнь Фабри, атаксию

Фридрейха, болезнь Данона, синдром Нунана и болезнь Помпе.

[99] Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения заболевания или патологического состояния, связанного со вторичным утолщением стенки левого желудочка.

[100] В некоторых вариантах осуществления предложены способы облегчения симптома, связанного с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем симптом представляет собой один или большее количество, выбранные из плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции выносящего тракта левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

[101] В некоторых вариантах осуществления предложены способы уменьшения риска развития симптома, связанного с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем симптом представляет собой один или большее количество, выбранные из внезапной сердечной смерти, плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции выносящего тракта левого

желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

[102] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока из левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

[103] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

[104] Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца.

[105] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения мышечной дистрофии у индивидуума или субъекта (*например*, мышечной дистрофии Дюшенна), включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения мышечной дистрофии (*например*, мышечной дистрофию Дюшенна).

[106] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения болезни накопления гликогена у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму

или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединения из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для лечения болезни накопления гликогена.

[107] Также предложены способы модуляции саркомера сердца у индивидуума или субъекта, причем способы включают введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования саркомера сердца, включающие приведение в контакт саркомера сердца с по меньшей мере одним химическим веществом, описанным в настоящем документе, таким как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного. Дополнительно в настоящем документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного в производстве медицинского препарата для ингибирования саркомера сердца у индивидуума или субъекта.

[108] Также предложены способы потенцирования сердечного миозина у индивидуума или субъекта, причем способы включают введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного. Дополнительно в настоящем документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в производстве медицинского препарата для потенцирования сердечного миозина у индивидуума или субъекта.

[109] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают мониторинг эффективности лечения. Примеры показателей включают в себя, помимо прочего, улучшение одного или большего количества из

следующего: функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), физическая нагрузка, эластичность сердца, диастолическое расслабление левого желудочка, давление в левом предсердии, пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, давление левого предсердия и давление заклинивания в капиллярах легочной артерии, диастолическое давление левого желудочка, обморок, желудочковая релаксация во время диастолы, фиброз желудочка, гипертрофия левого желудочка, масса левого желудочка, толщина стенки левого желудочка, непроходимость средней полости левого желудочка, систолическое переднее движение митрального клапана, обструкция выносящего тракта левого желудочка, боль в груди, одышка при нагрузке, предобморок, нарушение физической работоспособности и усталость. Эти показатели могут контролироваться способами, известными в данной области техники, включая самоотчетность; ЭКГ, в том числе амбулаторную ЭКГ; эхокардиографию; МРТ сердца; КТ; биопсию; кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой (СРЕТ) и актиграфию.

[110] В некоторых вариантах осуществления соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита. В некоторых вариантах осуществления соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита более чем на 40%, например, более чем на 45%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита на 40%-90%, например, на 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% или 50%-70%. В некоторых вариантах осуществления соединение существенно не изменяет переходы кальция в кардиомиоците. В некоторых вариантах осуществления соединение снижает активность АТФазы в кардиомиоците. Способы измерения сократительной способности, активности АТФазы и переходов кальция известны в данной области техники, например, путем мечения кальция, осуществления электрофизиологических записей и визуализации с помощью микроскопа. В некоторых вариантах осуществления соединение существенно не ингибирует или не индуцирует белок цитохрома P450 (CYP).

[111] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или соединение из таблицы 1, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, причем период полувыведения ($t_{1/2}$; рассчитывается как $\ln(2)/k$, где константу скорости выведения k рассчитывают как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени) составляет ≤ 30 часов у человека. В некоторых вариантах осуществления $10 \text{ часов} \leq t_{1/2} \leq 30 \text{ часов}$ у человека. В некоторых вариантах осуществления $t_{1/2}$ составляет от около 10 часов до около 30 часов, от около 10 часов до около 25 часов, от около 15 часов до около 30 часов или от около 15 часов до около 25 часов. В некоторых вариантах осуществления $t_{1/2}$ составляет около 12, 15, 18, 21, 24, 27 или 30 часов. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения соединения, предложенного

в настоящем документе, является таким, что соединение подходит для введения дозы один раз в день.

[112] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет такую стенку левого желудочка, толщина которой больше нормы перед лечением. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет толщину стенки левого желудочка более чем 15 мм, например, более чем 18 мм, 20 мм, 22 мм, 25 мм или 30 мм перед лечением. В некоторых вариантах осуществления толщина стенки левого желудочка уменьшается более чем на 5%, например, более чем на 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. Толщину стенки левого желудочка можно измерить способами, известными в данной области техники, например, путем эхокардиографии, КТ-сканирования или МРТ сердца.

[113] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется аномальный фиброз сердца перед лечением. В некоторых вариантах осуществления аномальный фиброз сердца уменьшается более чем на 5%, например, более чем на 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. Сердечный фиброз можно измерить способами, известными в данной области техники, например, путем биопсии или МРТ сердца.

[114] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется снижение физической активности перед лечением. В некоторых вариантах осуществления переносимость физической нагрузки у субъекта повышается более чем на 5%, например, более чем на 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. В некоторых вариантах осуществления переносимость физической нагрузки измеряют с помощью кардиопульмонального теста с физической нагрузкой (СПЕТ). СПЕТ измеряет изменения потребления кислорода ($VO_2 \max$). Способы измерения СПЕТ и $VO_2 \max$ хорошо известны в данной области техники (Malhotra et al., JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi et al., J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin et al., JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386). В некоторых вариантах осуществления $VO_2 \max$ улучшается более чем на 1 мл/кг/м², например, более чем на 1,2 мл/кг/м², 1,4 мл/кг/м², 1,5 мл/кг/м², 1,7 мл/кг/м², 2 мл/кг/м², 2,2 мл/кг/м², 2,5 мл/кг/м², 3 мл/кг/м², 3,2 мл/кг/м² или 3,5 мл/кг/м² после лечения.

[115] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется класс по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) II, III или IV перед лечением. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется класс по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) III или IV перед лечением. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется класс по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) IV перед лечением. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется такой же функциональный класс по NYHA или уменьшается функциональный класс по NYHA после лечения.

[116] В некоторых вариантах осуществления $VO_2 \max$ улучшается более чем на 1 мл/кг/м², например, более чем на 1,2 мл/кг/м², 1,4 мл/кг/м², 1,5 мл/кг/м², 1,7 мл/кг/м² или 2 мл/кг/м², и у субъекта уменьшается функциональный класс по NYHA после лечения. В

некоторых вариантах осуществления VO_2 max улучшается более чем на 2,5 мл/кг/м², 3 мл/кг/м², 3,2 мл/кг/м² или 3,5 мл/кг/м², и у субъекта сохраняется такой же функциональный класс по NYHA или уменьшается функциональный класс по NYHA после лечения.

[117] В некоторых вариантах осуществления повседневная функция и/или уровень активности у субъекта повышается после лечения. Улучшенную повседневную функцию и/или уровень активности можно измерить, например, путем ведения дневника или путем актиграфии, например, с помощью мониторов FitBit или наподобие FitBit.

[118] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется одно или большее количество из уменьшенной одышки, уменьшенной боли в груди, уменьшенной нагрузки аритмией, такой как фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии, уменьшенной частоты сердечной недостаточности и уменьшенной обструкции выносящего тракта левого желудочка после лечения.

Дозы

[119] Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например, в дозе, достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в настоящем документе, обычно дневная доза составляет от около 0,01 до 100 мг/кг массы тела; в некоторых вариантах осуществления от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления диапазон доз может составлять от около 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления от около 7 до 100,0 мг в день. Количество вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный диапазон доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, а иллюстративный диапазон доз для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, при этом каждый диапазон зависит от фармакокинетики соединения.

[120] Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза может, помимо прочего, вводиться каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различным интервалом. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до всей жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

[121] Введение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных в настоящем документе, может осуществляться любым приемлемым способом введения

терапевтических агентов, включая, помимо прочего, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутривентральное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления соединения или композицию, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[122] Фармацевтически приемлемые композиции включают в себя твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например, таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекцию вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или путем импульсного введения с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

[123] Соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или большим количеством обычных фармацевтических носителей или вспомогательных веществ (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

[124] В некоторых вариантах осуществления композиции будут принимать форму пилюли или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в настоящем документе соединениями один или большее количество из разбавителя (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающего вещества (например, стеарата магния) и/или связующего вещества (например, крахмала, камеди акации, поливинилпирролидина, желатина, целлюлозы,

производных целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают в себя порошок, магне, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

[125] Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т. д. соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, воде, физиологическом растворе, водной декстрозе, глицерине, гликолях, этаноле и т. п.), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления композиция будет содержать от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе, в растворе.

[126] Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в настоящем документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсуффляции, одного или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления менее 10 микрон.

[127] Кроме того, фармацевтические композиции могут включать в себя соединение, раскрытое и/или описанное в настоящем документе, и один или большее количество дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают в себя те, которые описаны в настоящем документе.

Наборы

[128] Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных в настоящем документе соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для предотвращения, лечения или подавления патологического состояния, описанного в настоящем документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro*

применения.

В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении заболеваний сердца у индивидуума или субъекта, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

Комбинации

[129] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, можно вводить отдельно или в сочетании с другими видами терапии и/или терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний.

[130] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, могут быть скомбинированы с одним или большим количеством других видов терапии для лечения заболевания сердца, такого как HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество видов терапии включают в себя виды терапии, которые тормозят прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецептора ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецептора альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы). В некоторых вариантах осуществления один или большее количество видов терапии включают в себя виды терапии, которые улучшают функцию сердца путем стимуляции сократительной способности сердца (например, положительные инотропные средства, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон). В других вариантах осуществления один или большее количество видов терапии включают в себя виды терапии, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку сердца (вазодилататоры любого класса, включая, помимо прочего, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

[131] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, могут быть скомбинированы с одним или большим количеством других видов терапии для лечения HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть скомбинированы с β -блокатором верапамилем и/или дизопирамидом.

Общие способы синтеза

[132] Соединения формул (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для изображения их общего метода получения ниже и конкретных примеров, которые

следуют. Специалистам будет очевидно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть подобраны таким образом, что в конечном итоге желаемые заместители будут проходить по схеме реакции с защитой или без защиты, в зависимости от ситуации, с получением требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо требуемого в конечном итоге заместителя подходящую группу, которую можно провести по схеме реакции и заменить в случае необходимости требуемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области техники известно, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино, карбокси или групп боковой цепи) от условий реакции, и что такие группы удаляются в стандартных условиях при необходимости. Если не указано иное, переменные определены выше в отношении формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1).

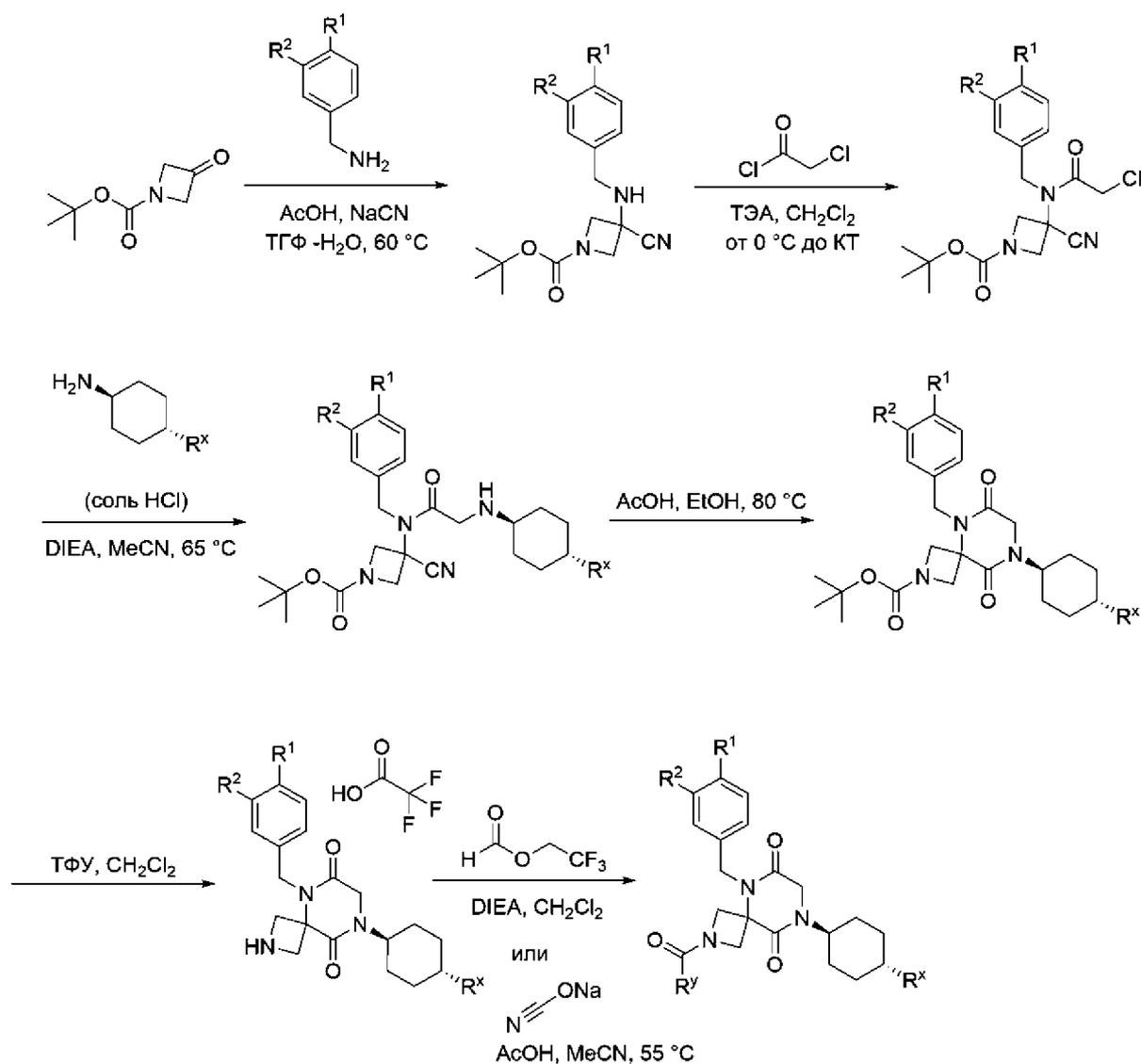
[133] Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены в результате реакции смеси энантиомеров, например, рацемата и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например, кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

[134] Хроматография, перекристаллизация и другие стандартные процедуры разделения также могут быть использованы с промежуточными соединениями или конечными продуктами, если необходимо получить конкретный изомер соединения или очистить продукт реакции иным образом.

[135] Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Переменные группы в представленных в настоящем документе схемах определяются как для формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-B), (I-B1), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-D) или (I-D1), или любых их вариаций. Другие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены аналогичными способами.

[136] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1.

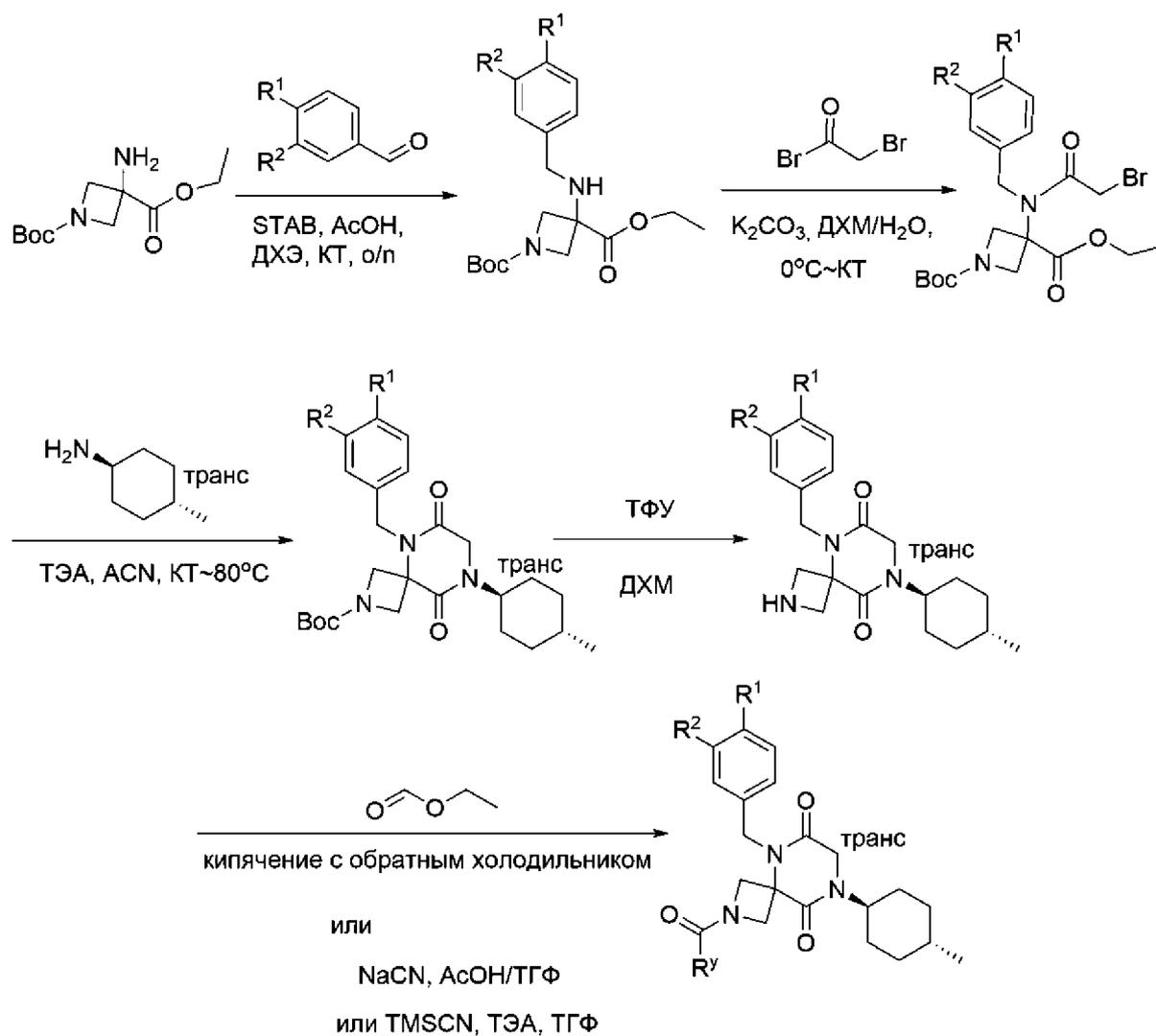
СХЕМА 1



[137] В схеме 1 R^1 и R^2 определены в другом месте в настоящем документе для соединения формулы (I), или любой его вариации или варианта осуществления, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного; R^x представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; а R^y представляет собой H или $-NH_2$.

[138] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 2.

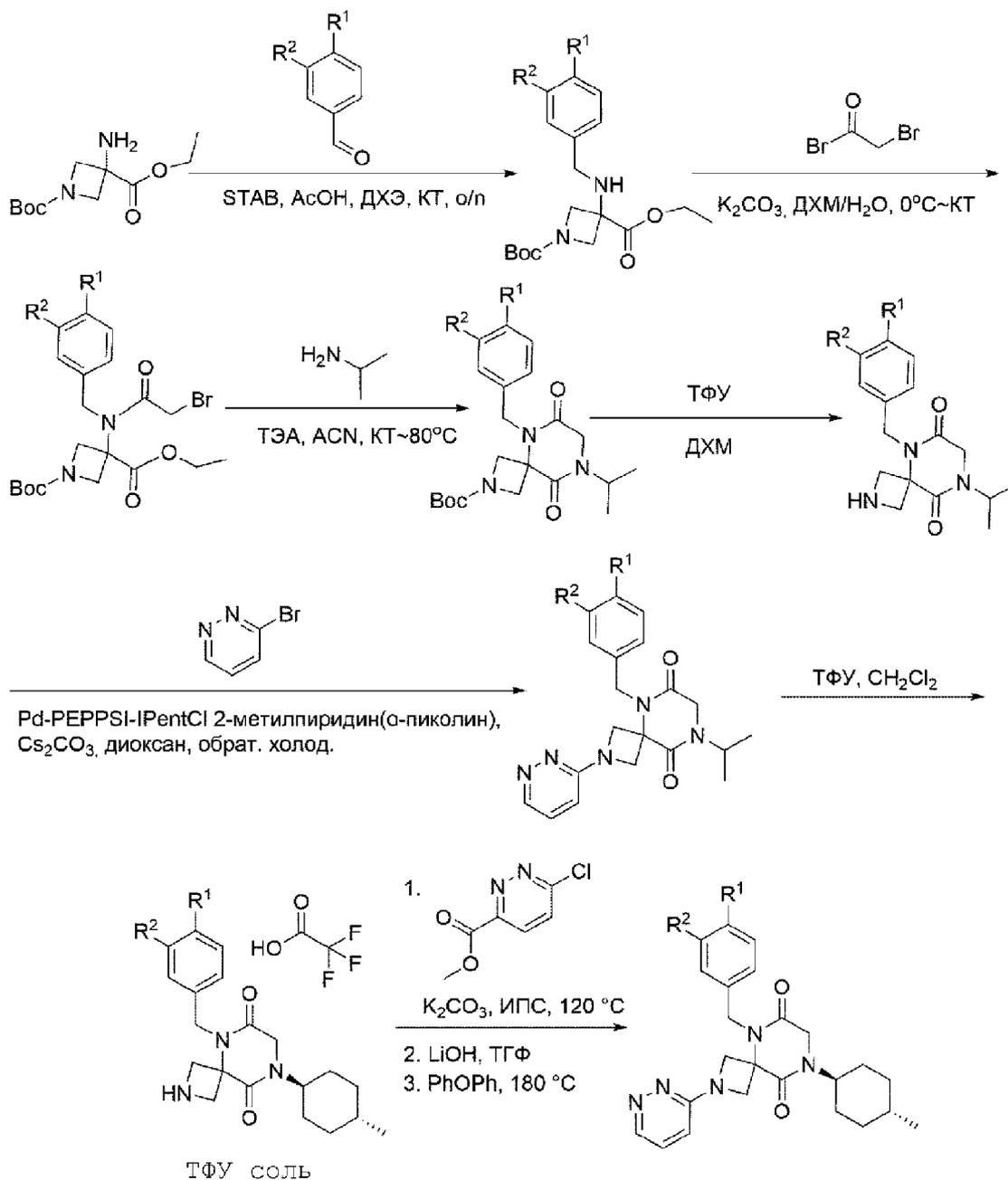
СХЕМА 2



[139] В схеме 2 R^1 и R^2 определены в другом месте в настоящем документе для соединения формулы (I), или любой его вариации или варианта осуществления, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного; а R^y представляет собой H или $-\text{NH}_2$.

[140] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3.

Схема 3



[141] В схеме 3 R^1 и R^2 определены в другом месте в настоящем документе для соединения формулы (I), или любой его вариации или варианта осуществления, или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

[142] Конкретные неограничивающие примеры представлены в разделе «Примеры» ниже.

ПРИМЕРЫ

[143] Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в настоящем документе композиций, применений и способов. Соединения получают с помощью общих способов, описанных выше.

[144] В примерах могут использоваться следующие сокращения: ТЕА

(триметиламин), ДХМ (дихлорметан), (Вос)₂О (ди-трет-бутилдикарбонат), ЭА (этилацетат), РЕ (петролейный эфир, ДМФА (N, N-диметилформамид), DIEA (N-этил-N-изопропилпропан-2-амин), НАТУ (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), HOBT (гидроксибензотриазол), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), MeOH (метанол), EtOH (этанол), ИПС (iPrOH; пропан-2-ол), NMP (1-метилпирролидин-2-он), СТАВ (триацетоксигидроборат натрия), АСN (ацетонитрил), ТФУ (трифторуксусная кислота), DPPA (дифенилфосфорилазид), DBU (1,8-диазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен), ТГФ (тетрагидрофуран), PPh₃ (трифенилфосфан), SM (исходный материал), Hex (гексан), NCS (N-хлорсукцинимид), к. т. (комнатная температура), DCE (дихлорэтан), FA (муравьиная кислота), CHCl₃ (хлороформ), BnBr (бензилбромид), HCl (хлористый водород), экв. (эквивалент), ВУ (время удерживания), СЖХ (сверхкритическая жидкостная хроматография) и DSC (бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат).

[145] Данные дифрактограмм РПД собирали, используя следующие параметры:

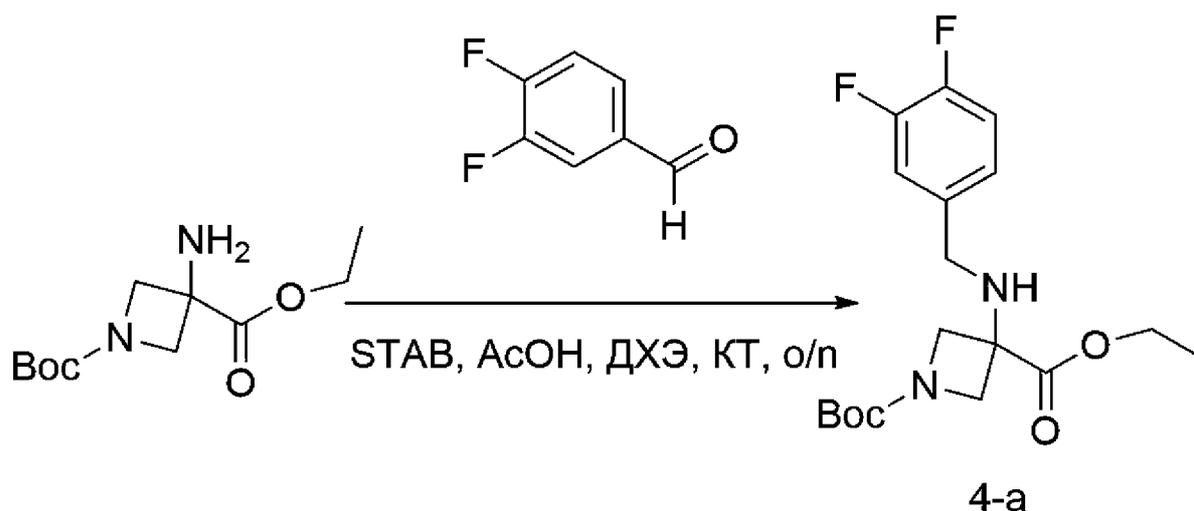
[146] Аппарат РПД: настольная система рентгеновской дифракции Rigaku MiniFlex600 6G Benchtop X-ray Diffraction System; генератор рентгеновского излучения: обеспечивает мощность 600 Вт (40 кВ/15 мА); запаянная рентгеновская трубка: трубка Toshiba A-21-Cu Tube с нормальным фокусом; рентгеновское излучение: CuK α ; программное обеспечение: Smartlab Studio II x64 версия 4.5.352.0 (сбор и анализ данных); входная щель Соллера: 2,5°; щель расходимости: 1,25°; ограничивающая длину щель: 10; стадия получения образца: ASC-8 PM_MF; фильтр: Cu_beta_X1.5; приемная щель Соллера: 2,5°; рассеивающая щель: 8,0 мм; приемная щель: 0,3 мм; детектор: High Speed D/tex Utra2 MF RAC; мощность: 40 кВ/15 мА; скорость сканирования: 2° θ /мин; стадия: 0,01° θ ; диапазон сканирования: 3°-30° θ или 3°-40° θ ; держатель образца: Si держатель образца с нулевым фоном с выемкой 0,2 мм.

Пример 1

Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида

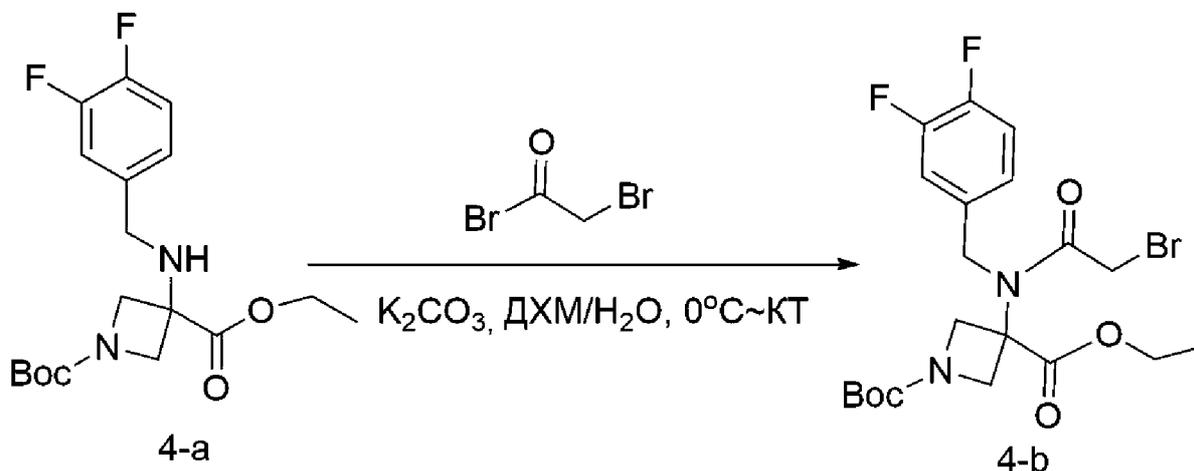
(Соединение 4)

Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((3,4-дифторбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата.



[147] К раствору 1-*tert*-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (4,0 г, 16,4 ммоль, 1,0 экв.) и 3,4-дифторбензальдегида (2,4 г, 19,6 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (40,0 мл) при 0°C добавляли STAB (7,0 г, 32,8 ммоль, 2,0 экв.) и AcOH (2,0 г, 32,8 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, доводили pH до 8 гидроксидом аммония, добавляли воду (50,0 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (50,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,0 г 1-*tert*-бутил-3-этил-3-(3,4-дифторбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде масла желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 315 (M+H-56).

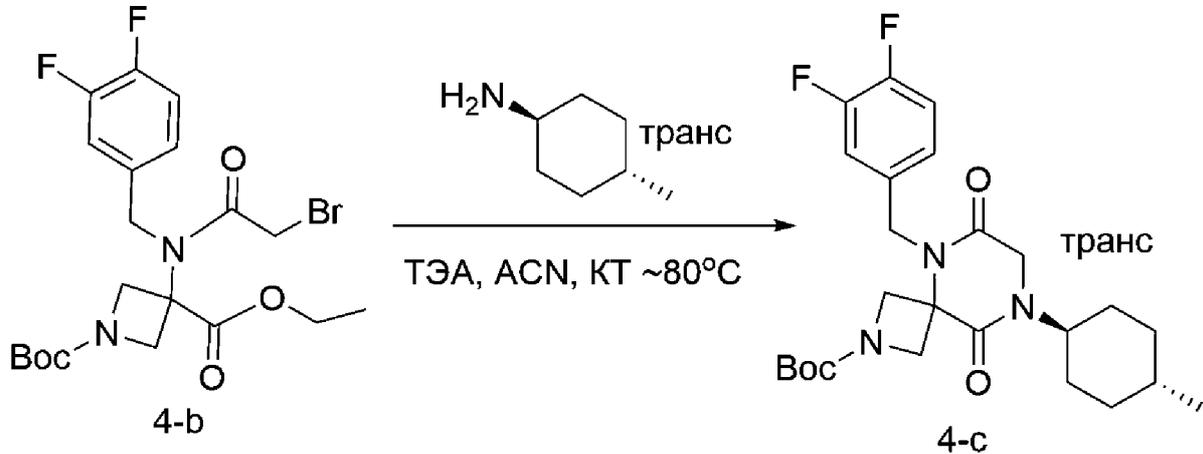
Стадия 2. Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(3,4-дифторбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата.



[148] К раствору 1-*tert*-бутил-3-этил-3-[[3,4-дифторфенил)метил]амино]азетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 16,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60,0 мл) при 0°C добавляли раствор K₂CO₃ (3,4 г, 24,3 ммоль, 1,50 экв.) в воде (30 мл), а затем бромацетилбромид (3,9 г, 19,4 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и дважды экстрагировали ДХМ (50,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с

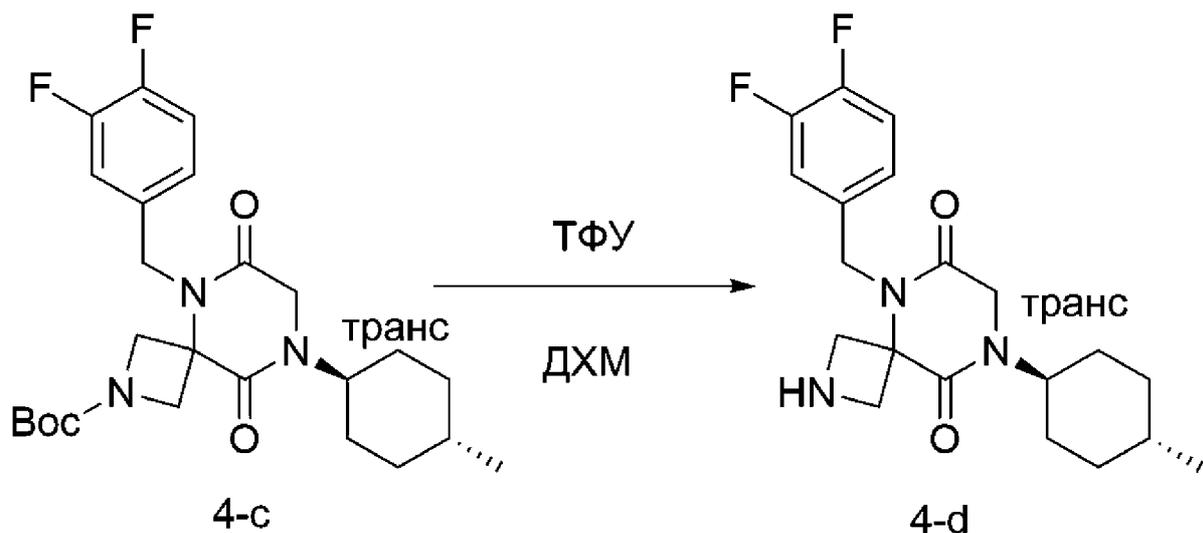
получением 8,0 г 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(3,4-дифторбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде масла желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 435 (M+H-56).

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



[149] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(3,4-дифторбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата (8,0 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) в АСН (80 мл) добавляли ТЕА (4,9 г, 48,4 ммоль, 3,0 экв.) и *транс*-(1*г*,4*г*)-4-метилциклогексан-1-амин (2,8 г, 24,7 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, постепенно нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., концентрировали при пониженном давлении и растирали со смесью РЕ и ЭА (7/1; 80 мл) с получением 7 г (чистота ~80%) *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде твердого вещества беловатого цвета. НРМС (ЭС) m/z 422 (M+H-56).

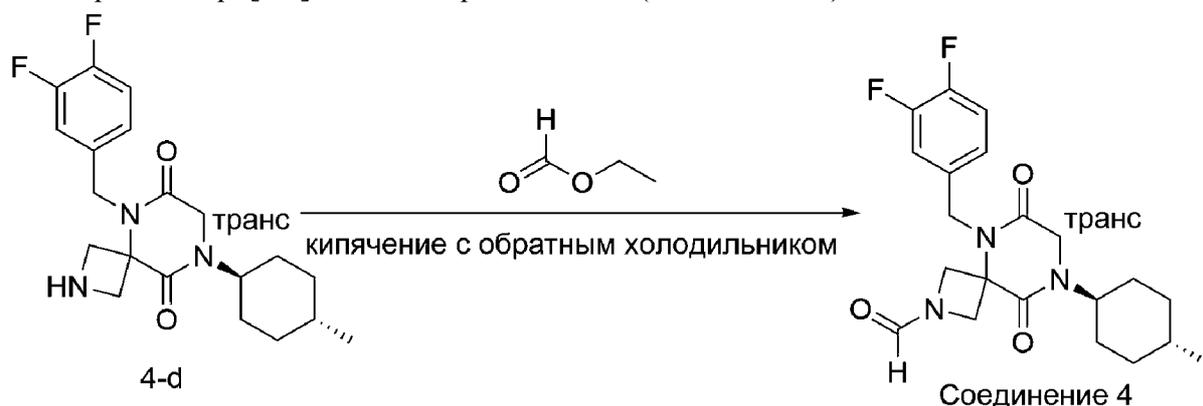
Стадия 4. Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона.



[150] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (7,0 г, 14,7

ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (70,0 мл) добавляли ТФУ (18,0 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, разбавляли водой (100,0 мл), доводили pH до 13-14 с помощью водного раствора NaOH (2 N) и дважды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100,0 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5 г (чистота ~80%) 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде полутвердого вещества желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 378 (M+H).

Стадия 5. Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида (соединение 4).



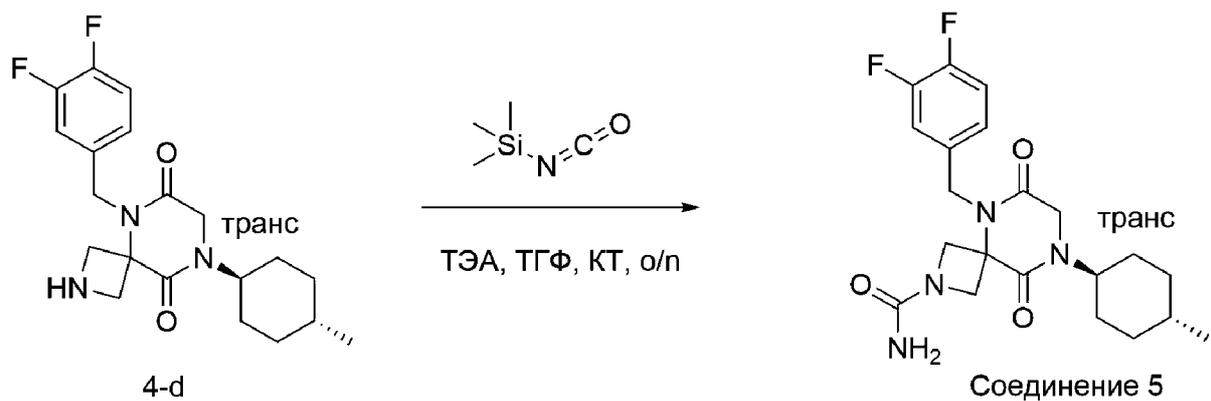
[151] Раствор *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в этилформиате (15,0 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией C18, элюируя со смесью воды (0,05% NH₄HCO₃)/CH₃CN (3:2) с получением 1,3 г (81%) 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида в виде аморфного твердого вещества белого цвета. Экспериментальная картина порошковой рентгеновской дифракции (X-ray powder diffraction - XRPD) этого аморфного твердого вещества белого цвета показана на ФИГ. 1 НРМС (ЭС) m/z 406 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,47-7,29 (м, 2H), 7,10 (ддд, J=9,4, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,50 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,15-4,28 (м, J=3H), 4,01 (с, 2H), 3,96 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,65-1,48 (м, 4H), 1,35 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,13-0,93 (м, 2H), 0,88 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 2

Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида

(Соединение 5)

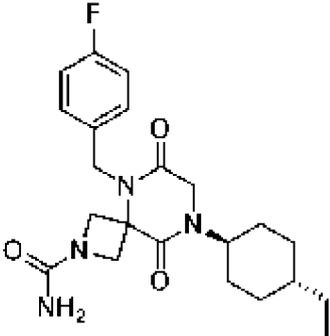
Стадия 1. Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида (соединение 5).



[152] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15,0 мл) при 0°C по каплям добавляли ТЕА (1,2 г, 11,9 ммоль, 3,0 экв.) и изоцианатотриметилсилан (685 мг, 6,0 ммоль, 1,5 экв.) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и растирали сначала со смесью РЕ и ЭА (5/1; 20 мл), а затем с гексаном (20 мл) с получением 1,4 г (84%) 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид в виде твердого вещества беловатого цвета. НРМС (ЭС) m/z 421 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,55-7,30 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=8,0$, 4,3 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,20 (т, $J=9,1$ Гц, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,84 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 1,74 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,58 (дтт, $J=20,6$, 12,1, 6,1 Гц, 4H), 1,42-1,29 (м, 1H), 1,04 (кд, $J=12,2$, 4,5 Гц, 2H), 0,88 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

Соединения в следующей таблице получали аналогичным образом, что и соединение 5.

№	Структура	Название и данные
1		5-(4-хлорбензил)-8-((1<i>г</i>,4<i>г</i>)-4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 433,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,35 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,40 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,30 (тт, $J=12,3$, 3,9 Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 4H), 1,91 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,58 (кд, $J=12,0$, 2,6 Гц, 2H), 1,27 (р, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,20-1,02 (м, 3H), 0,92 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

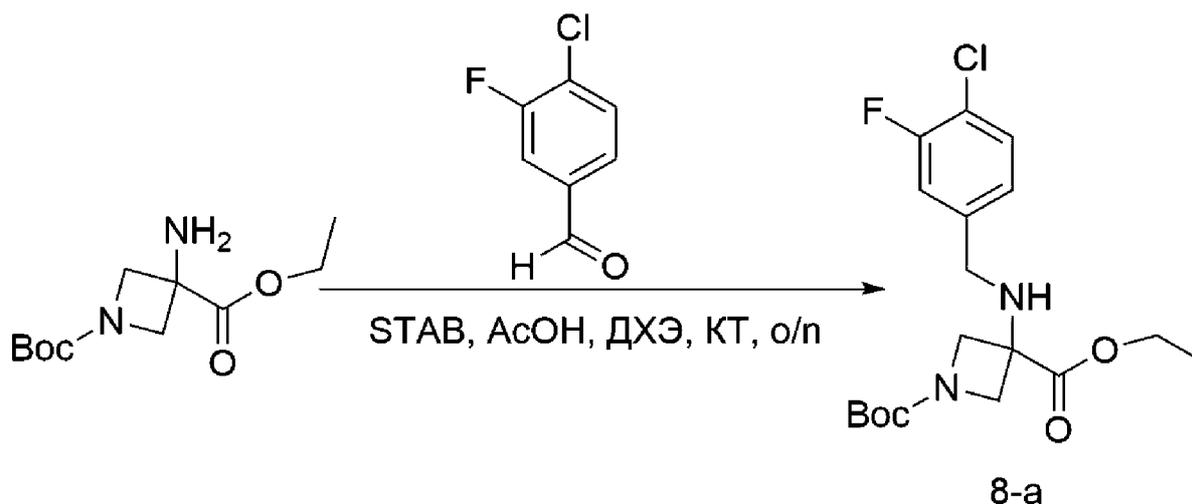
2		<p>8-((1r,4r)-4-этилциклогексил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 417,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,31 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 2H), 7,07 (t, J=8,5 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,39 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,31 (тд, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 4,09 (д, J=10,1 Гц, 4H), 1,91 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,74 (д, J=10,3 Гц, 2H), 1,59 (кд, J=12,0, 2,8 Гц, 2H), 1,27 (р, J=7,1 Гц, 2H), 1,21-1,02 (м, 3H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>
---	---	---

Пример 3

Синтез 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона

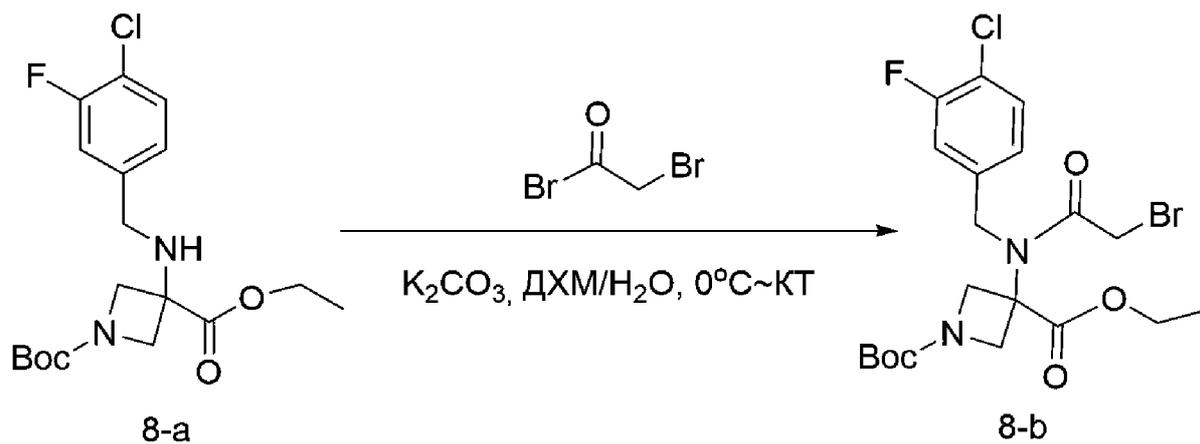
(Соединение 8)

Стадия 1. Синтез 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(4-хлор-3-фторбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата.



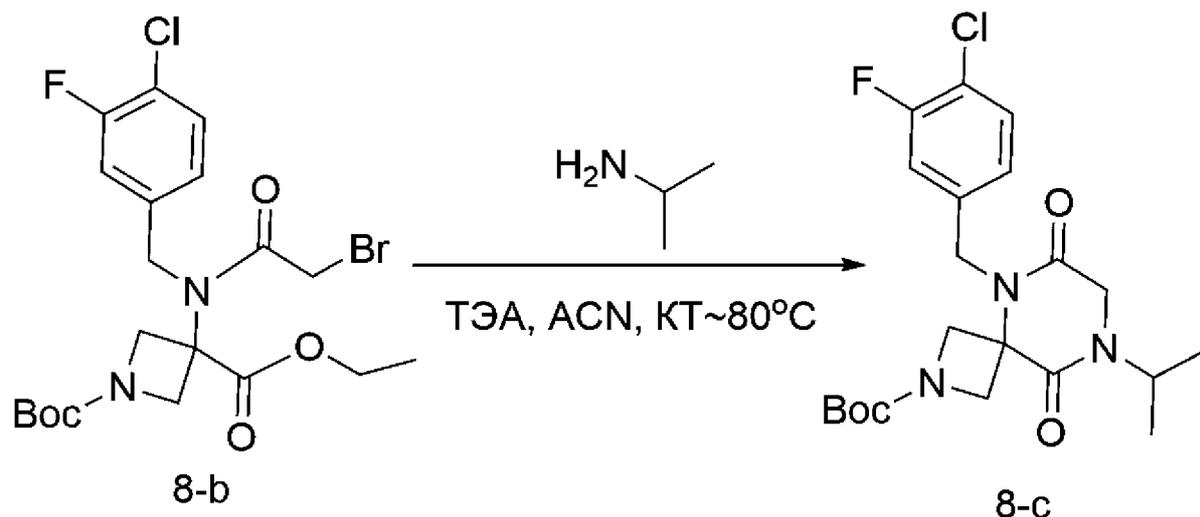
[153] К раствору 1-*трет*-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (2,0 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлор-3-фторбензальдегида (2,0 г, 12,3 ммоль, 1,5 экв.) в DCE (20,0 мл) при 0°C порциями добавляли AcOH (984 мг, 16,4 ммоль, 2,0 экв.) и STAB (3,5 г, 16,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, доводили pH до 8 гидроксидом аммония, добавляли воду (30,0 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (30,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,0 г 1-*трет*-бутил-3-этил-3-(4-хлор-3-фторбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде масла желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 331 (M+H-56).

Стадия 2. Синтез 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(4-хлор-3-фторбензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата.



[154] К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил-3-этил-3-(4-хлор-3-фторбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (3,0 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30,0 мл) при 0°C добавляли раствор K₂CO₃ (1,7 г, 12,3 ммоль, 1,50 экв.) в воде (15 мл), а затем бромацетилбромид (1,9 г, 9,4 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и дважды экстрагировали ДХМ (40,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией С18, элюируя с водой (0,5% карбонат аммония) и АСН (1/4), с получением 3,9 г (89%) 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(4-хлор-3-фторбензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде масла желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 451 (M+H-56).

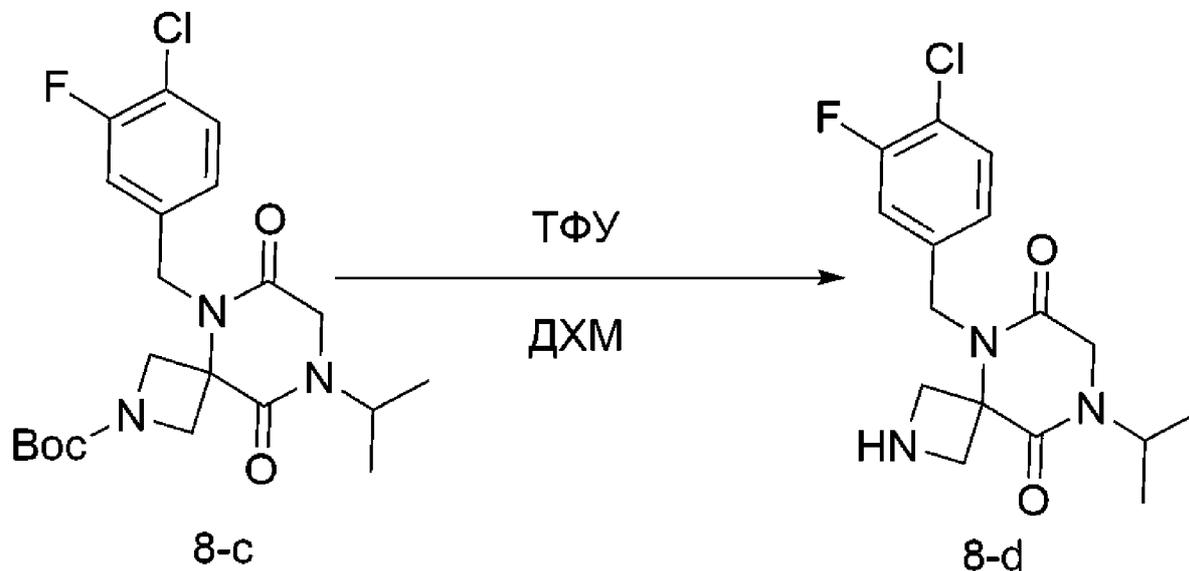
Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



[155] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-бром-N-(4-хлор-3-фторбензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата (1,5 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в АСН (20 мл) добавляли ТЕА (898 мг, 8,9 ммоль, 3,0 экв.) и изопропиламин (262 мг, 4,4 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, постепенно нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду при перемешивании. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали

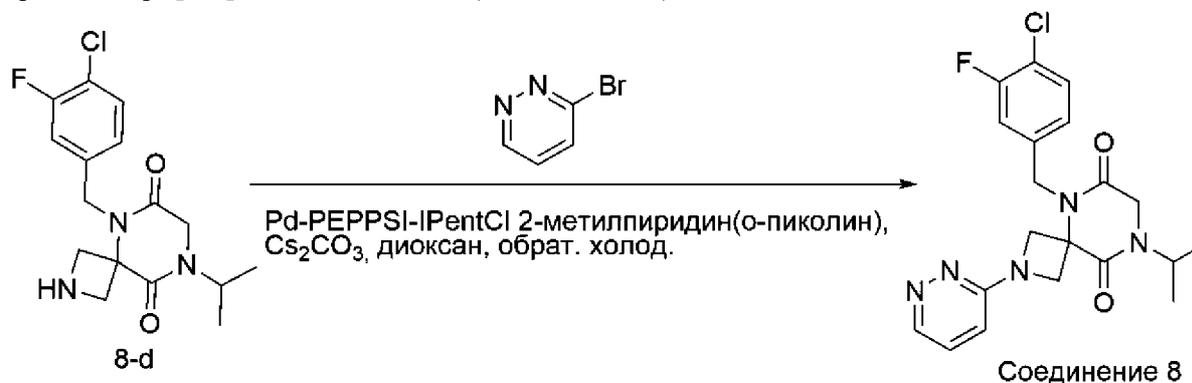
водой (50,0 мл) с получением 1,1 г (85%) *трет*-бутил-5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде твердого вещества беловатого цвета. НРМС (ЭС) m/z 384 (M+H-56).

Стадия 4. Синтез 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона.



[156] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,1 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12,0 мл) добавляли ТФУ (3,0 мл). Полученную смесь перемешивал при к. т. в течение 3 ч, разбавляли водой (20,0 мл), доводили рН до 13-14 с помощью водного раствора NaOH (2N) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 950 мг 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде твердого вещества желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 340 (M+H).

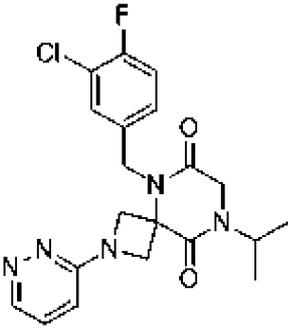
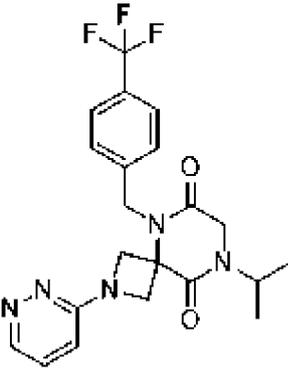
Стадия 5. Синтез 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 8):

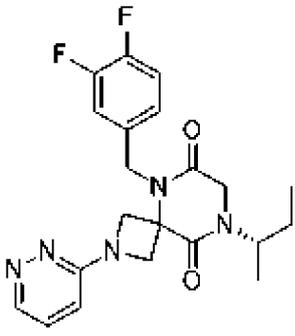
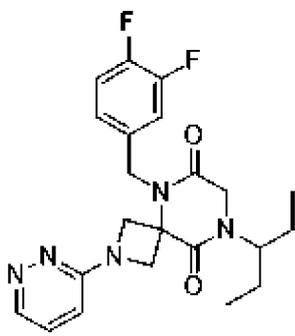
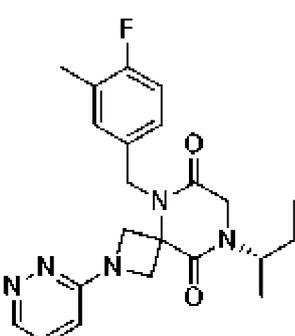
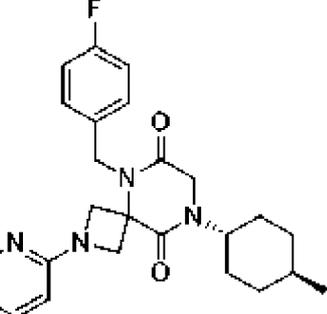


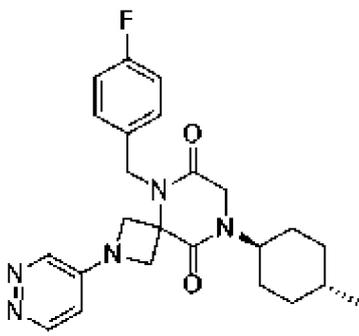
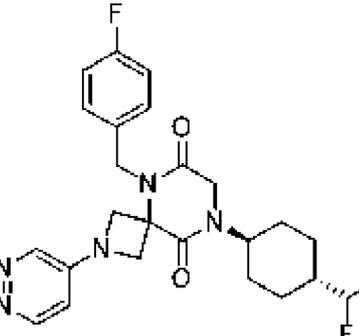
[157] К перемешиваемому раствору 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (950 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бромпиридазина (662,2 мг, 4,2 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,8 г, 5,5 ммоль, 2,0 экв.) и

Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридин (о-пиколин) (117,6 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь оставляли охладиться до к. т., фильтровали для удаления твердых веществ и очищали колоночной хроматографией C18, элюируя водой (0,05% карбонат аммония)/ACN (2:1), с получением 695 мг (59%) 5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде твердого вещества желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 418 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,14 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,60 (h, J=6,8 Гц, 1H), 4,47 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,18 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 6H).

[158] Соединения в следующей таблице получали аналогичным образом, что и соединение 8.

№	Структура	Название и данные
9		5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 418,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,35 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 6,84 (дд, J=8,9, 1,3 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,46 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,18 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 6H).
13		8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 434,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,58 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,75 (h, J=6,9 Гц, 1H), 4,63 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,33 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 6H).

14		<p>(S)-8-(втор-бутил)-5-(3,4-дифторбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 416,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 7,47 (дд, $J=9,5$, 4,2 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,92 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,63 (дд, $J=9,5$, 5,8 Гц, 2H), 4,59-4,49 (м, 1H), 4,37 (дд, $J=11,3$, 9,5 Гц, 2H), 4,09 (q, $J=15,8$ Гц, 2H), 1,72-1,52 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).</p>
15		<p>5-(3,4-дифторбензил)-8-(пентан-3-ил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 430,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=9,1$, 4,5 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,08 (ддд, $J=9,0$, 4,2, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=9,1$, 1,3 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,65 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,45-4,35 (м, 1H), 4,40 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 1,70-1,52 (м, 4H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 6H).</p>
16		<p>(S)-8-(втор-бутил)-5-(4-фтор-3-метилбензил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 412,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 7,53 (дд, $J=9,1$, 4,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=7,1$, 2,2 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 5,06 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 2H), 4,16-4,01 (м, 2H), 2,20 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,73-1,54 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).</p>
17		<p>5-(4-фторбензил)-8-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 438,2 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62-8,50 (м, 1H), 7,45 (дд, $J=9,1$, 4,5 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,89 (дд, $J=9,1$, 1,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,60 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,35 (д, $J=9,5$ Гц, 3H), 4,14 (с, 2H),</p>

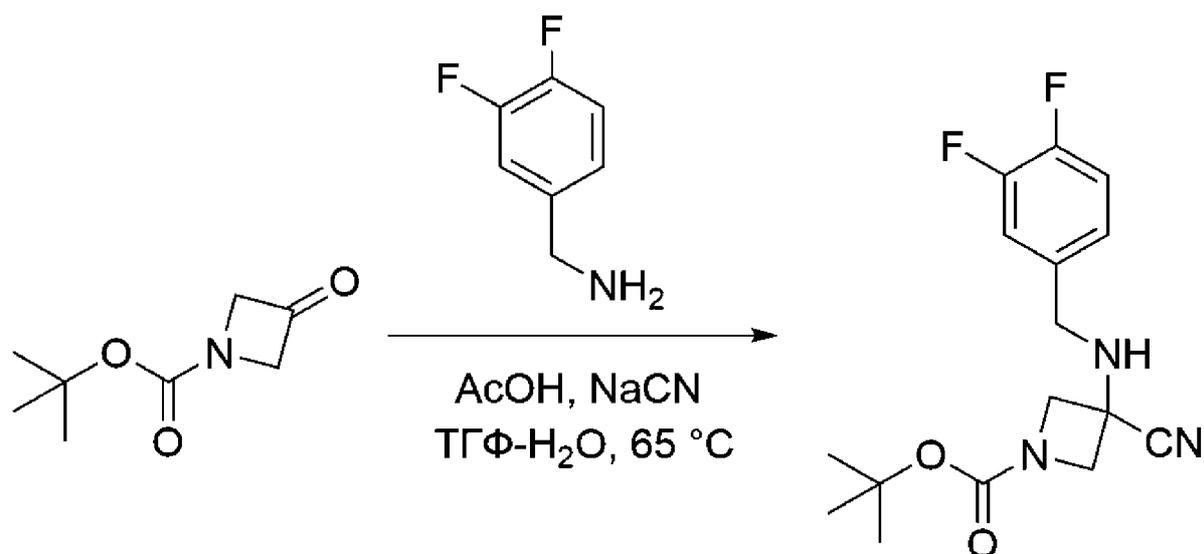
		1,88-1,81 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,64 (кд, J=12,3, 3,6 Гц, 2H), 1,49-1,34 (м, 1H), 1,12 (кд, J=12,7, 3,6 Гц, 2H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 3H).
19		5-(4-фторбензил)-8-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 438,2 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,53 (дд, J=6,1, 3,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,38 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 4,20 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,77-1,68 (м, 2H), 1,64-1,51 (м, 4H), 1,39-1,27 (м, 1H), 1,01 (кд, J=12,4, 11,8, 5,3 Гц, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).
20		8-((1R,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-фторбензил)-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) m/z 474,2 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (дд, J=6,1, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=3,1, 1,0 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,53 (дд, J=6,1, 3,1 Гц, 1H), 5,87 (тд, J=57,2, 4,3 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,38 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 4,20 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 1,87-1,56 (м, 7H), 1,30-1,18 (кд, J=12,5, 3,2 Гц, 2H).

Пример 4

Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона

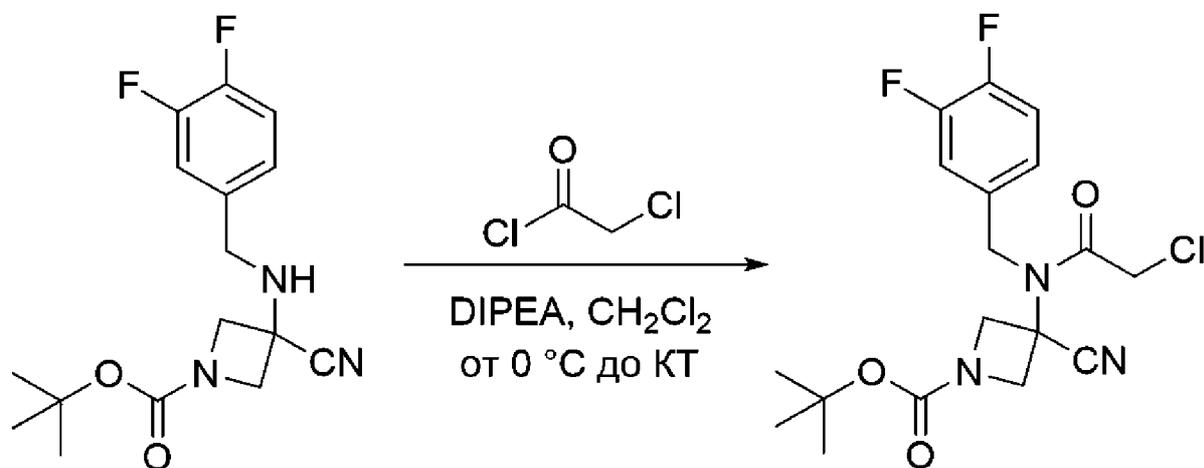
(Соединение 12)

Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-3-циано-3-((3,4-дифторбензил)амино)азетидин-1-карбоксилата.



[159] К раствору *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (3,1 г, 18,2 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (12,0 мл) добавляли уксусную кислоту (1,0 г, 16,8 ммоль, 1,2 экв.) и (3,4-дифторфенил)метанамин (2,0 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) в воде (6,0 мл). После перемешивания при к. т. в течение 5 минут к смеси добавляли раствор цианида натрия (5,7 г, 116,9 ммоль, 1,0 экв.) в воде (2,8 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 15 ч на масляной бане, охлаждали до к. т., нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл X 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К полученному твердому веществу желтого цвета добавляли диэтиловый эфир (30,0 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты, охлаждали до 0 °С и фильтровали. Полученный белый осадок промывали ледяным диэтиловым эфиром (15,0 мл) и сушили в течение ночи с получением 3,4 г (76%) *tert*-бутил-3-циано-3-((3,4-дифторбензил)амино)азетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 297,1 (M+H-27).

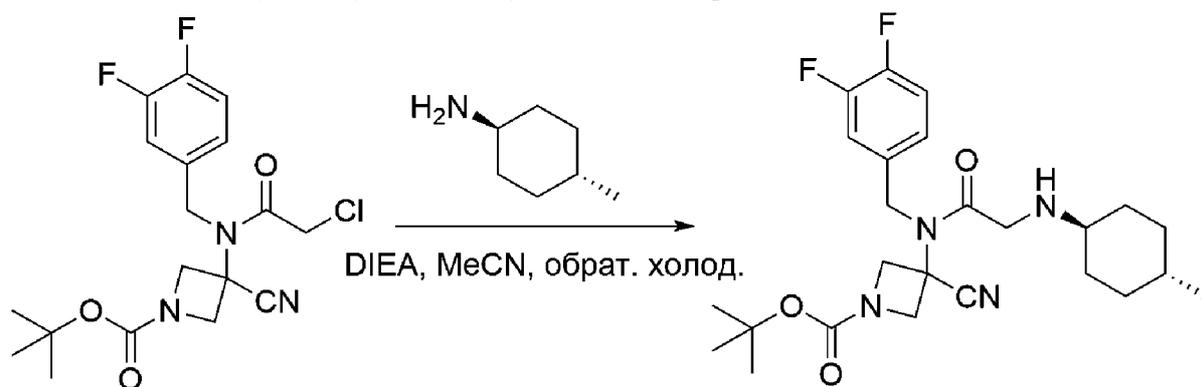
Стадия 2. Синтез *tert*-бутил-3-(2-хлор-N-(3,4-дифторбензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата.



[160] К раствору *tert*-бутил-3-циано-3-((3,4-дифторбензил)амино)азетидин-1-

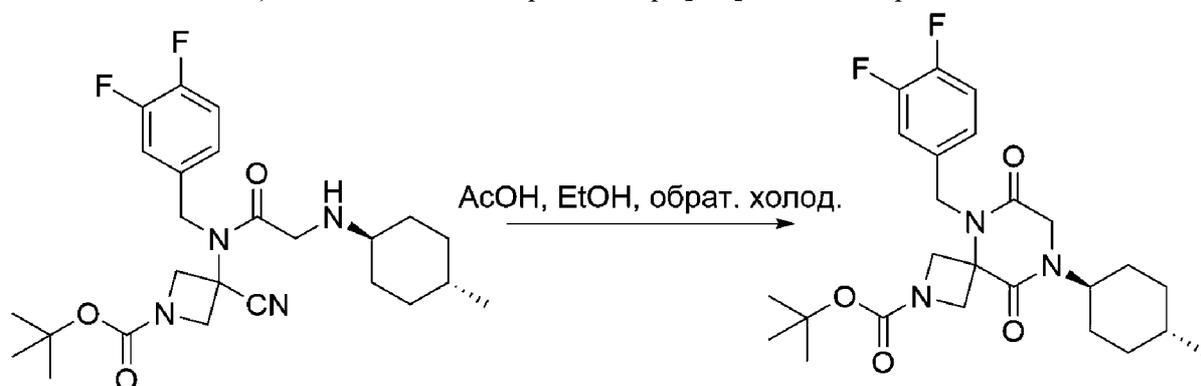
карбоксилата (3,1 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (5,0 мл, 29,0 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (125,0 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли хлорацетилхлорид (1,9 мл, 24,2 ммоль, 2,5 экв.) в течение 20 минут. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 часов, разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0%-40% градиент EtOAc/гексаны) с получением 3,3 г (86%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(3,4-дифторбензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 400,1 (M+H).

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-3-циано-3-(N-(3,4-дифторбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетамидо)азетидин-1-карбоксилата.



[161] К раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(3,4-дифторбензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (15,0 мл) добавляли (1*r*,4*r*)-4-метилциклогексан-1-амин (641,6 мг, 5,7 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (2,0 мл, 11,3 ммоль, 3,0 экв.). Раствор нагревали при 75°C в течение 2 часов, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением 1,3 г (70%) *трет*-бутил-3-циано-3-(N-(3,4-дифторбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетамидо)азетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 477,3 (M+H).

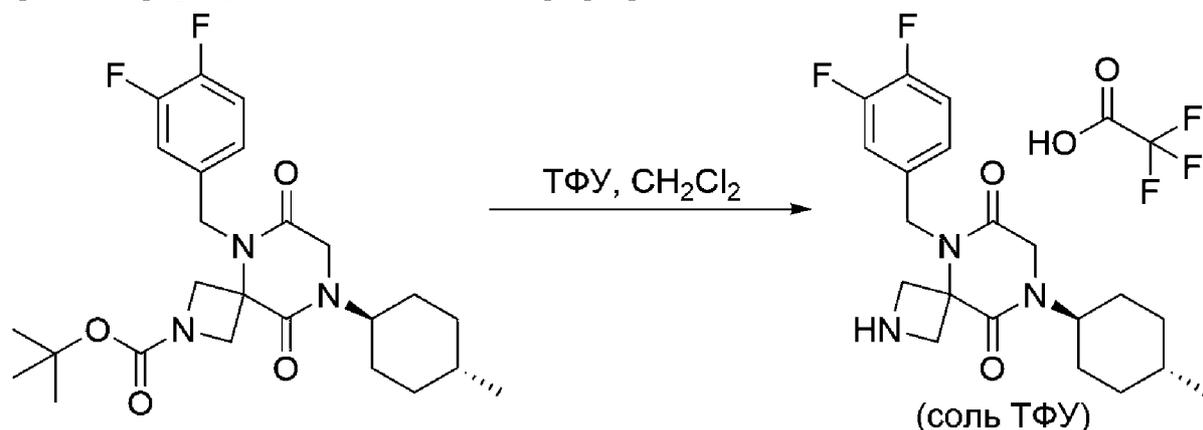
Стадия 4. Синтез *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



[162] К раствору *трет*-бутил-3-циано-3-(N-(3,4-дифторбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетамидо)азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в

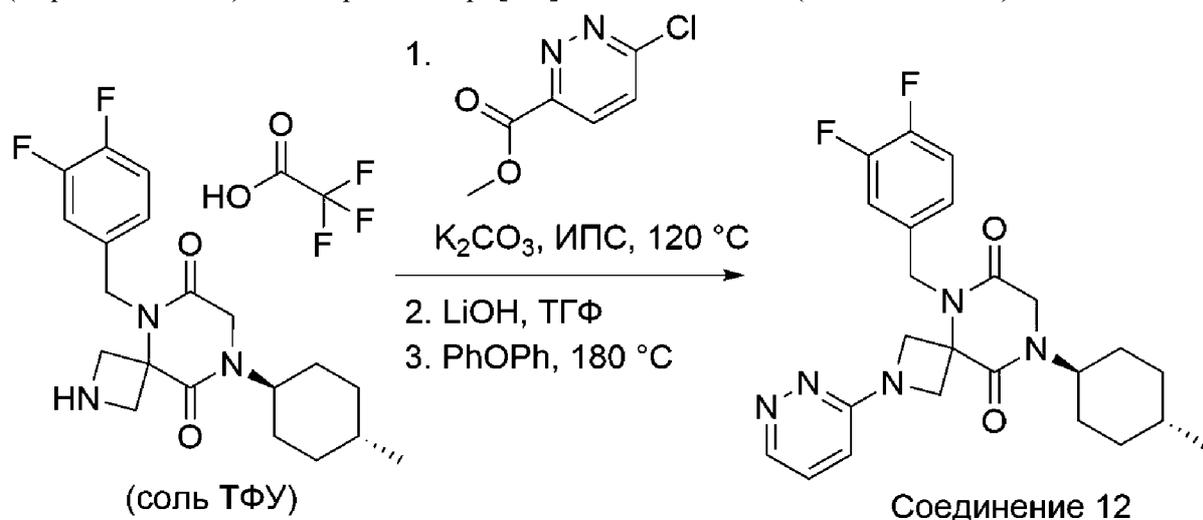
этаноле (15,0 мл) добавляли уксусную кислоту (2,3 мл, 40,0 ммоль, 15,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 15 ч, затем при 90°C в течение 3 ч, охлаждали до к. т. и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Осадок собирали фильтрацией, промывали ледяным этанолом и сушили с получением 953,9 мг (76%) *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 422,2 (M+H-56).

Стадия 5. Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата.



[163] К раствору *трет*-бутил-5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (953,9 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 30 минут, концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением 981,0 мг (99%) 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата. НРМС (ЭС) m/z 378,20 (M+H).

Стадия 6. Синтез 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 12).



[164] К раствору 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*г*,4*г*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата (302,8 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в ИПС (4,0 мл) добавляли карбонат калия (171,5 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и метил 6-

хлорпиридазин-3-карбоксилат (159,5 мг, 0,92 ммоль, 1,5 экв.). Реакционный сосуд закрывали, нагревали при 120°C в течение 30 мин и охлаждали до к. т. К смеси добавляли раствор LiOH (1 М, 1,8 мл, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 минут, разбавляли водой, подкисляли HCl (1,0 М) до pH 3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. К полученному твердому веществу добавляли дифениловый эфир (4,0 мл) и смесь нагревали при 180°C в течение 5 мин, охлаждали до к. т. и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в ДХМ, с получением 75,1 мг (27%) 5-(3,4-дифторбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС) *m/z* 456,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,12-7,06 (м, 1H), 6,83 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,45 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,20-7,11 (м, 1H), 4,18 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 1,73 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H), 1,40-1,28 (м, 1H), 1,01 (кд, J=12,1, 4,6 Гц, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).

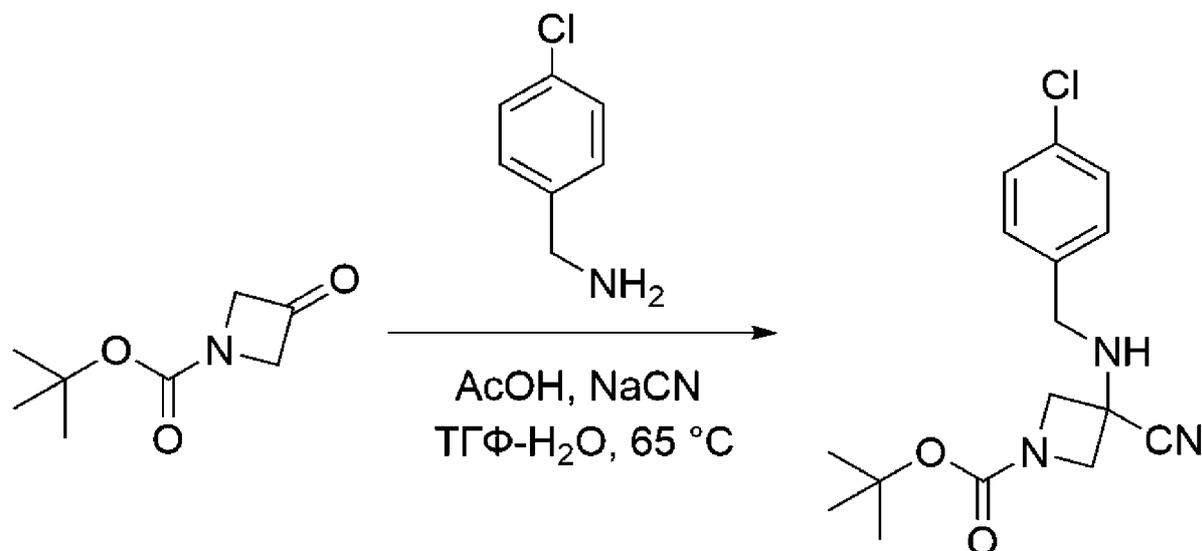
[165] Соединения в следующей таблице получали аналогичным образом, что и соединение 12.

№	Структура	Название и данные
10		5-(4-хлорбензил)-8-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метилциклогексил)-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион. НРМС (ЭС) <i>m/z</i> 454,20 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 3H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=9,0, 1,3 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,45 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 4,19 (д, J=9,7 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 1,73 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,63-1,51 (м, 4H), 1,40-1,28 (м, 1H), 1,01 (ддд, J=23,9, 12,3, 4,9 Гц, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 5

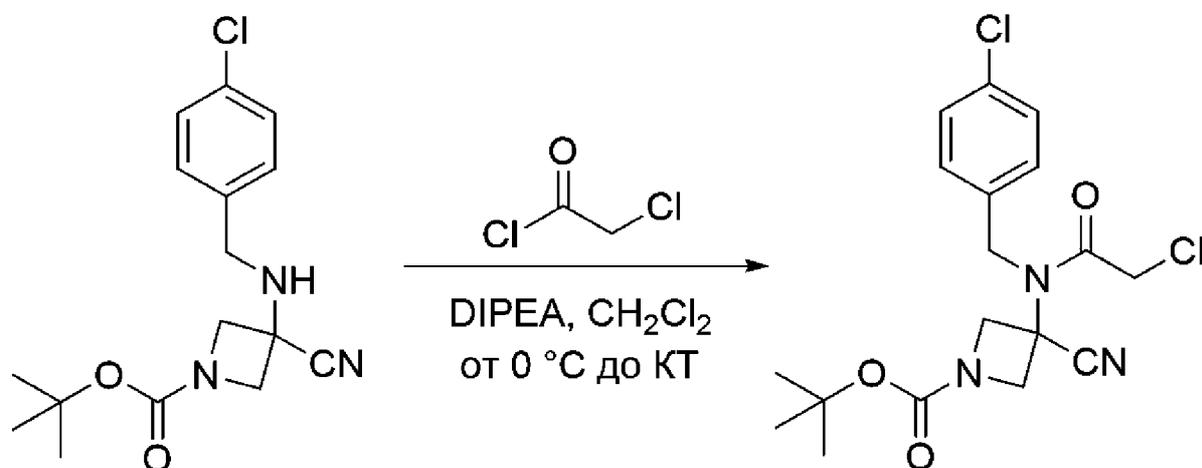
Синтез 5-(4-хлорбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида (Соединение 18)

Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата.



[166] К раствору *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (20,0 г, 116,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60,0 мл) добавляли уксусную кислоту (8,0 мл, 140,2 ммоль, 1,2 экв.) и (4-хлорфенил)метанамин (17,1 мл, 140,2 ммоль, 1,2 экв.) в воде (45,0 мл). После перемешивания при к. т. в течение 5 минут к смеси добавляли раствор цианида натрия (5,7 г, 116,9 ммоль, 1,0 экв.) в воде (10,0 мл). Смесь нагревали при 65°C в течение 15 ч на масляной бане, охлаждали до к. т., нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (150,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному твердому веществу желтого цвета добавляли диэтиловый эфир/гексаны (140,0 мл, 2:1) и раствор обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, охлаждали до 0°C и фильтровали. Полученный белый осадок промывали ледяным диэтиловым эфиром (50,0 мл) и сушили в течение ночи с получением 29,7 г (92%) *tert*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 295,2 (M+H-27).

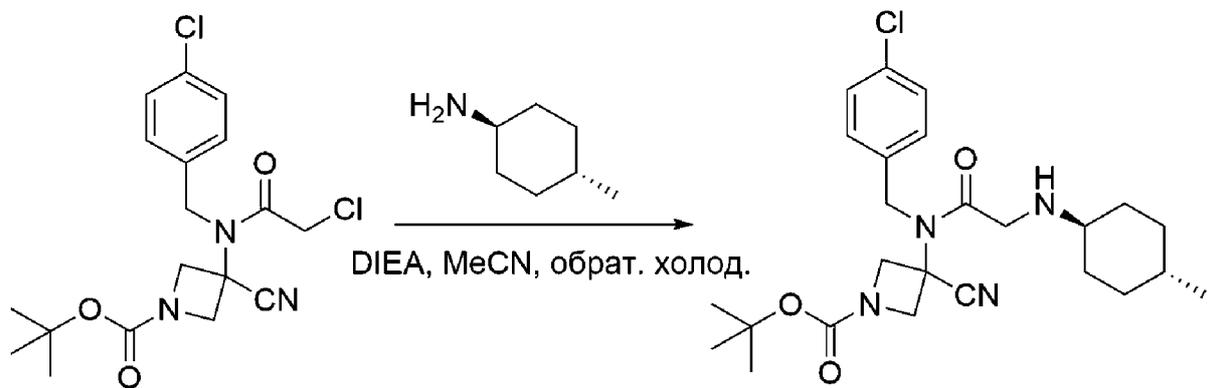
Стадия 2. Синтез *tert*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата.



[167] К раствору *tert*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-цианоазетидин-1-

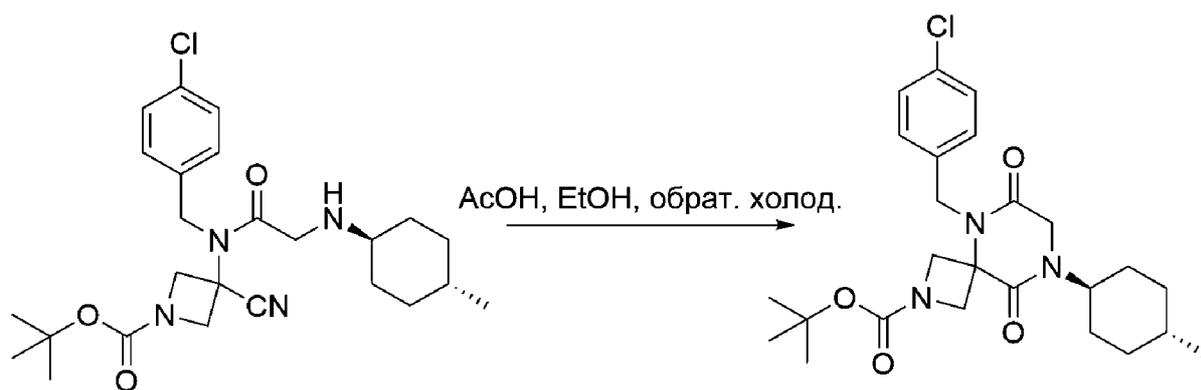
карбоксилата (14,0 г, 43,5 ммоль, 1,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (22,8 мл, 130,1 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (150,0 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (8,7 мл, 108,8 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (50,0 мл) в течение 25 минут. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0%-40% градиент EtOAc/гексаны) с получением 14,1 г (81%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетида)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 398,1 (M+H).

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-3-(N-(4-хлорбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетида)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата.



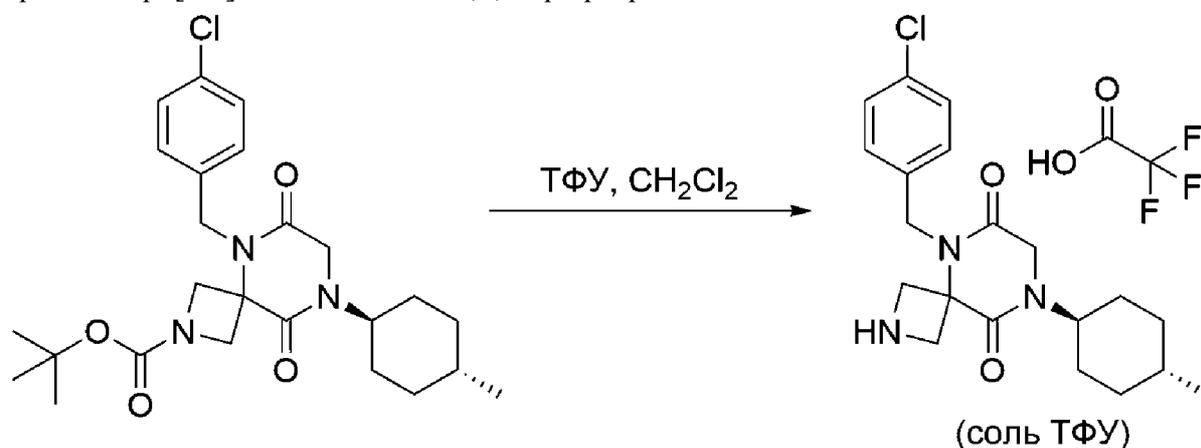
[168] К раствору *трет*-бутил *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетида)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата (11,0 г, 27,6 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (90,0 мл) добавляли (1*r*,4*r*)-4-метилциклогексан-1-амин (3,6 г, 30,4 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (9,6 мл, 69,1 ммоль, 2,5 экв.). Раствор нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3,5 ч и добавляли дополнительный (1*r*,4*r*)-4-метилциклогексан-1-амин (362,1 мг, 3,0 ммоль, 0,1 экв.). Смесь нагревали при перемешивании в течение 1 часа, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 12,6 г (96%) *трет*-бутил-3-(N-(4-хлорбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетида)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 475,2 (M+H).

Стадия 4. Синтез *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



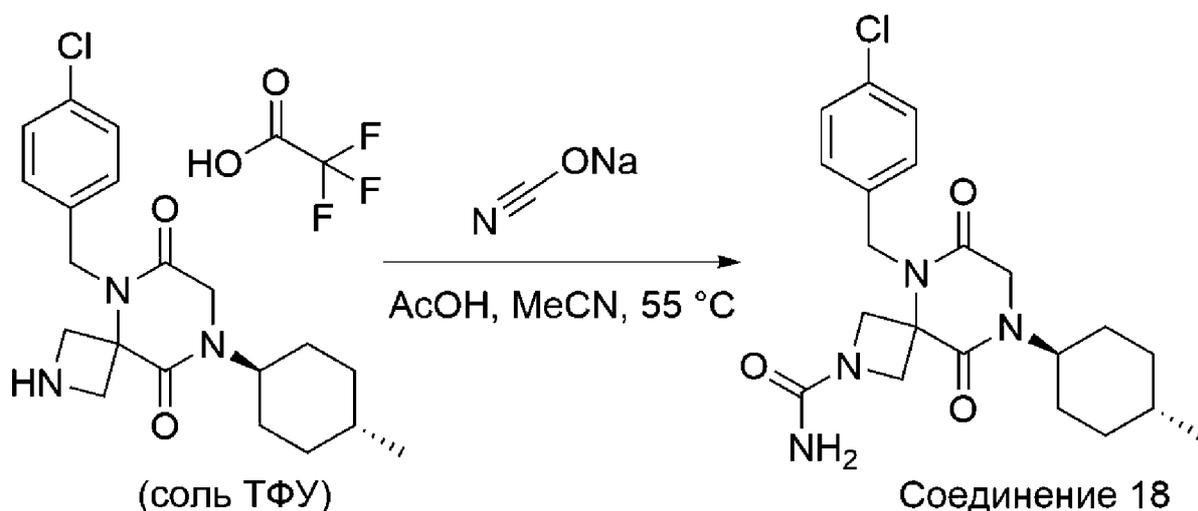
[169] К раствору *tert*-бутил-3-(N-(4-хлорбензил)-2-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)амино)ацетида)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата (12,6 г, 26,4 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (88,0 мл) добавляли уксусную кислоту при 0 ч (15,1 мл, 264,7 ммоль, 10,0 экв.), 14,5 ч (7,6 мл, 132,4 ммоль, 5,0 экв.) и 20,5 ч (7,6 мл, 132,4 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником всего в течение 21 ч, охлаждали до к. т. и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Твердое вещество фильтровали, промывали ледяным этанолом и сушили. Фильтрат концентрировали, растворяли в этаноле и обработку ультразвуком/фильтрацию повторяли еще 3 раза (всего 4 раза) с получением 9,8 г (78%) *tert*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 420,1 (M+H-56).

Стадия 5. Синтез 5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата.



[170] К раствору *tert*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (15,1 г, 31,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (55,0 мл) добавляли ТФУ (55,0 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 30 минут, концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением 15,6 г (99%) 5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата. НРМС (ЭС) m/z 376,2 (M+H).

Стадия 6. Синтез 5-(4-хлорбензил)-8-(((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид (соединение 18).

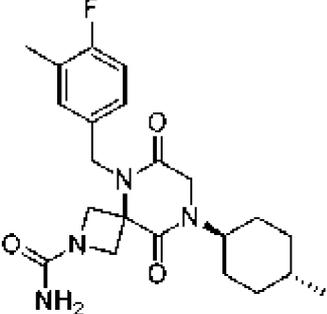
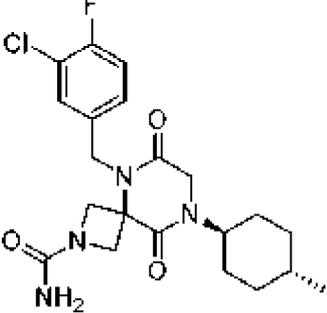
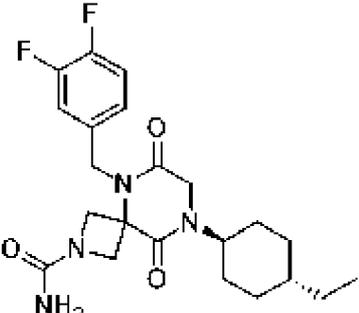


[171] К раствору 5-(4-хлорбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата (15,6 г, 31,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (102,0 мл) добавляли уксусную кислоту (175,0 мкл, 3,1 ммоль, 0,1 экв.) и цианат натрия (4,0 г, 61,2 ммоль, 1,9 экв.). Смесь нагревали при 55 °С в течение 80 мин, охлаждали до к. т., разбавляли водой и насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением осадка, который обрабатывали ультразвуком в эфире (100,0 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали ледяным эфиром и сушили с получением твердого вещества белого цвета, которое снова обрабатывали ультразвуком в этаноле (100,0 мл). Осадок снова собирали фильтрацией, промывали ледяным эфиром и сушили с получением 8,7 г (65%)

5-(4-хлорбензил)-8-((1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. НРМС (ЭС) m/z 419,2 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,01 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 4,19 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,83 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,41-1,27 (м, 1H), 1,03 (кд, $J=12,3$, 4,1 Гц, 2H), 0,87 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

[172] Соединения в следующей таблице получали аналогичным образом, что и соединение 18.

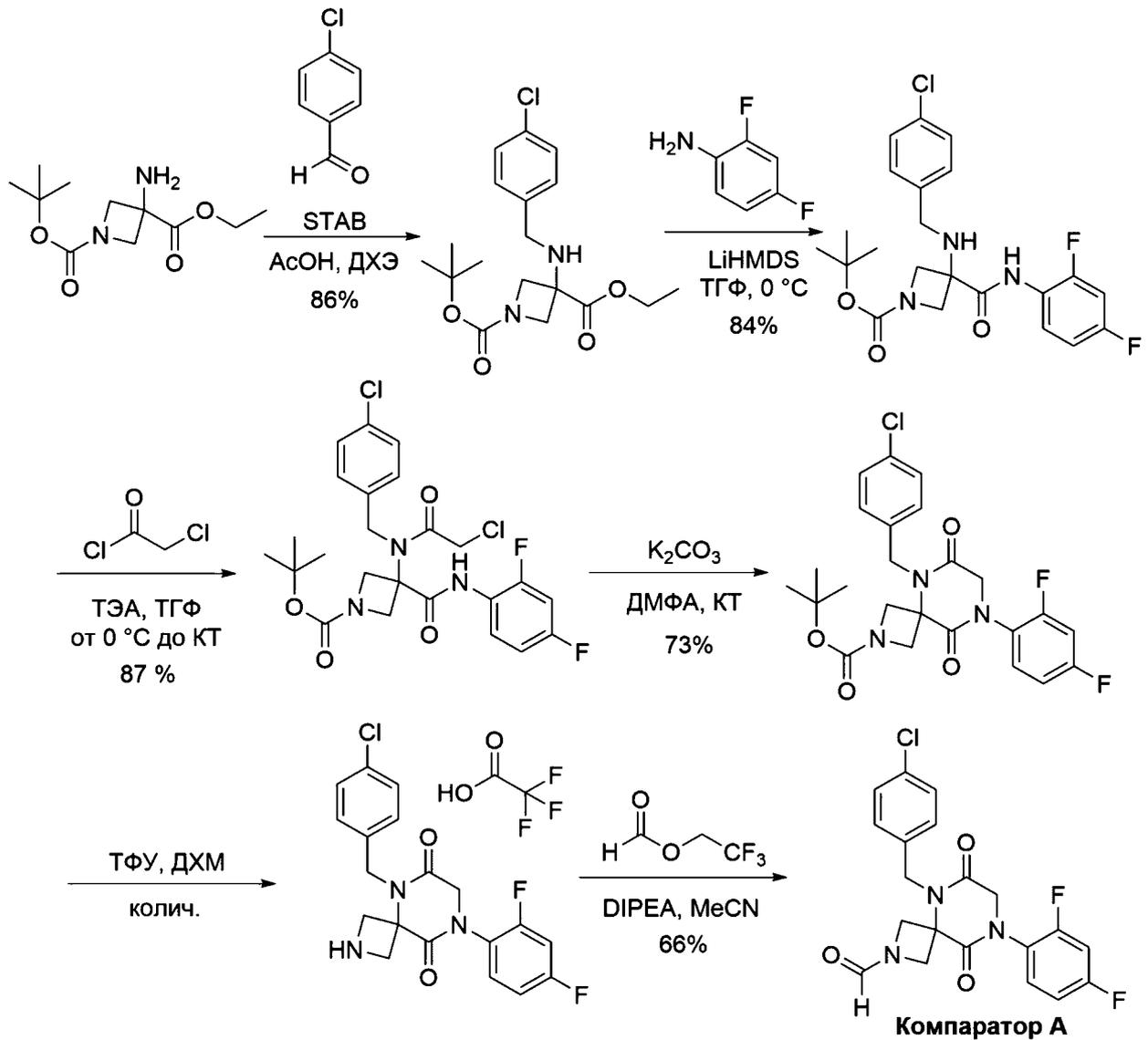
№	Структура	Название и данные
3		5-(4-хлор-3-фторбензил)-8-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 437,15 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,55 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=10,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,3$, 1,5 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,20 (д, $J=9,2$ Гц, 2H),

		4,17 (тт, J=11,4, 4,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,82 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,73 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,66-1,52 (м, 4H), 1,39-1,27 (м, 1H), 1,04 (тд, J=12,3, 4,2 Гц, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).
6		5-(4-фтор-3-метилбензил)-8-((1α,4α)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 417,20 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,18 (д, J=9,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,86 (д, J=9,2 Гц, 2H), 2,20 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,73 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,66-1,47 (м, 4H), 1,39-1,27 (м, 1H), 1,10-0,96 (м, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).
7		5-(3-хлор-4-фторбензил)-8-((1α,4α)-4-метилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 437,20 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,50 (дд, J=7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=8,5, 4,6, 2,0 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,20 (д, J=9,3 Гц, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,83 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,73 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,63-1,49 (м, 4H), 1,39-1,28 (м, 1H), 1,04 (ддд, J=12,8, 8,5, 3,9 Гц, 2H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H).
11		5-(3,4-дифторбензил)-8-((1α,4α)-4-этилциклогексил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 435,20 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,48-7,31 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,20 (д, J=9,3 Гц, 2H), 4,18 (тт, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,82 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,80 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,52 (кд, J=12,3, 2,7 Гц, 2H), 1,21 (р, J=7,0 Гц, 2H), 1,15-1,05 (м, 1H), 0,99 (кд, J=11,0, 2,8 Гц,

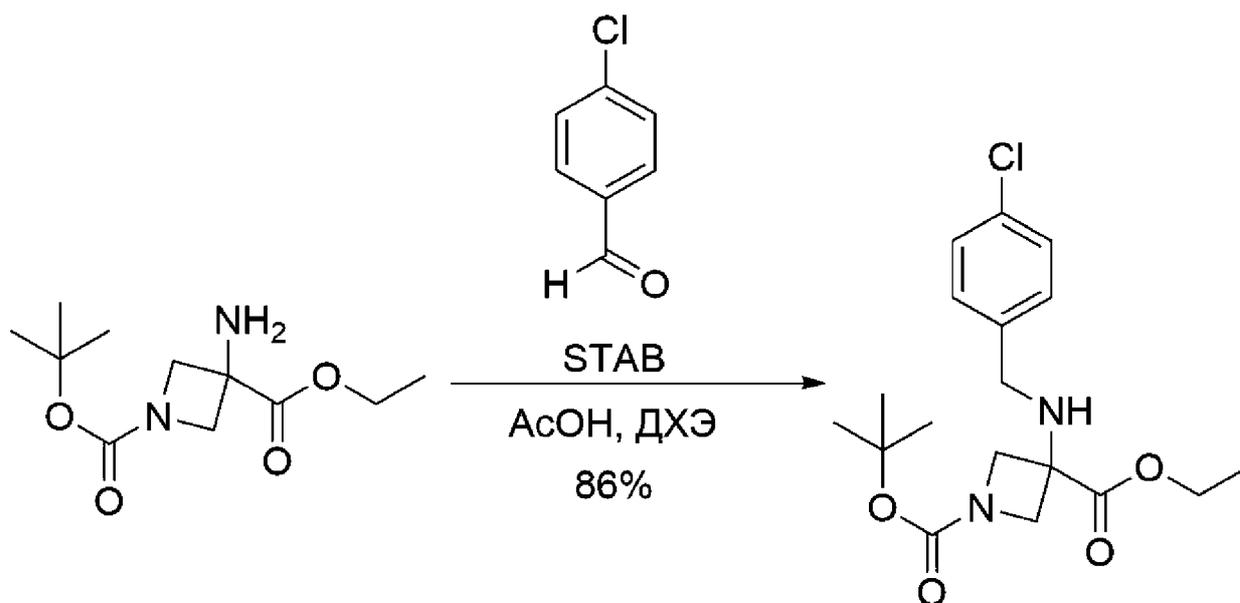
		2H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).
--	--	------------------------------

ПРИМЕР 6

СИНТЕЗ 5-(4-ХЛОРБЕНЗИЛ)-8-(2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-6,9-ДИОКСО-2,5,8-ТРИАЗАСПИРО[3.5]НОНАН-2-КАРБАЛЬДЕГИДА
(ПРЕПАРАТ СРАВНЕНИЯ А)

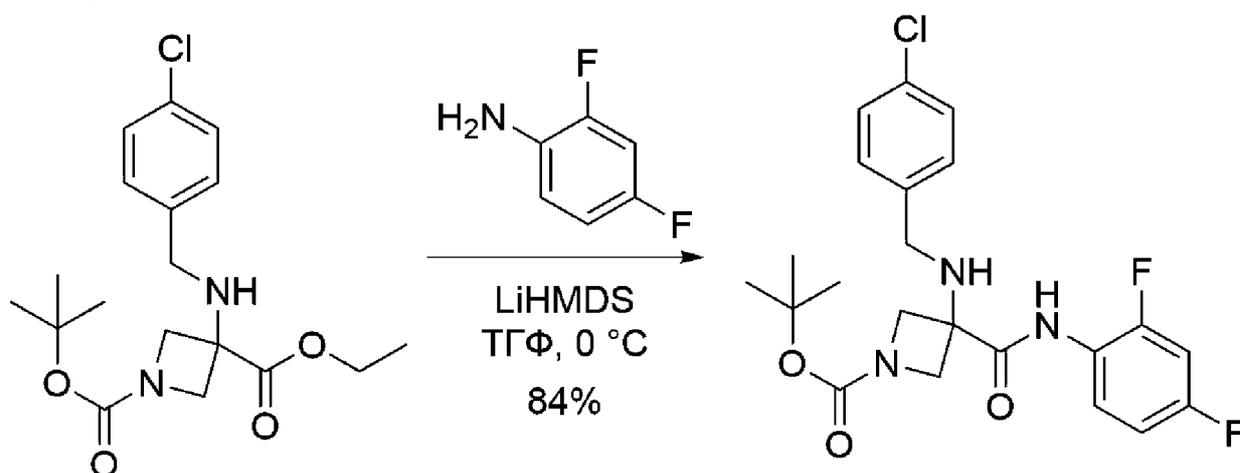


Стадия 1. Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата.



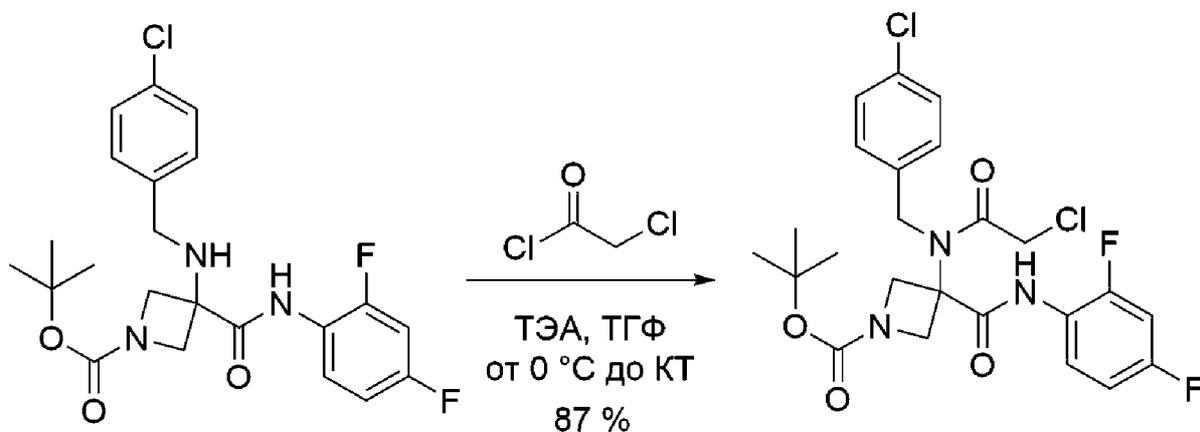
[173] К раствору 1-*tert*-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (10,6 г, 43,3 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлорбензальдегида (6,1 г, 43,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (120,0 мл) при 0°C добавляли AcOH (5,0 мл). При нагревании до к. т. и перемешивании при к. т. к смеси дважды добавляли дополнительный AcOH (5,0 мл) при 4 ч, 8,5 ч и 9 ч (всего 20,0 мл). К данной смеси добавляли STAB (11,0 г, 52,0 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное масло растворяли в нагретых гексанах и ЭА (по каплям, пока смесь не становилась гомогенным раствором) при 60°C при перемешивании. Смесь затем охлаждали до 0°C и осадок собирали фильтрацией и промывали холодными гексанами. Фильтрат концентрировали и процесс повторяли снова. Объединенное твердое вещество сушили в вакууме с получением 13,8 г (86%) 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. НРМС (ЭС) m/z 313,1 (M+H-56).

Стадия 2. Синтез *tert*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата



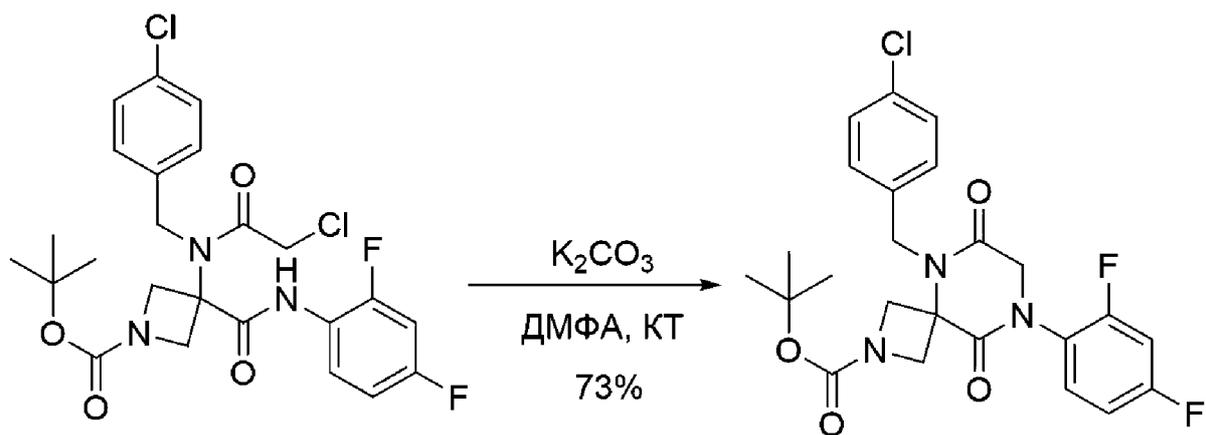
[174] К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (10,0 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4-дифторанилина (3,0 мл, 29,8 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (200,0 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор LHMDS (54,2 мл, 1 М в ТГФ, 54,2 ммоль, 2,0 экв.) в течение 20 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, гасили водой (50 мл, подкисленной до pH 5 с помощью водного раствора HCl (0,5 N) и дважды экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением 11,3 г *трет*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки. НРМС (ЭС) m/z 396,1 (M+H-56).

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетиамидо)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата



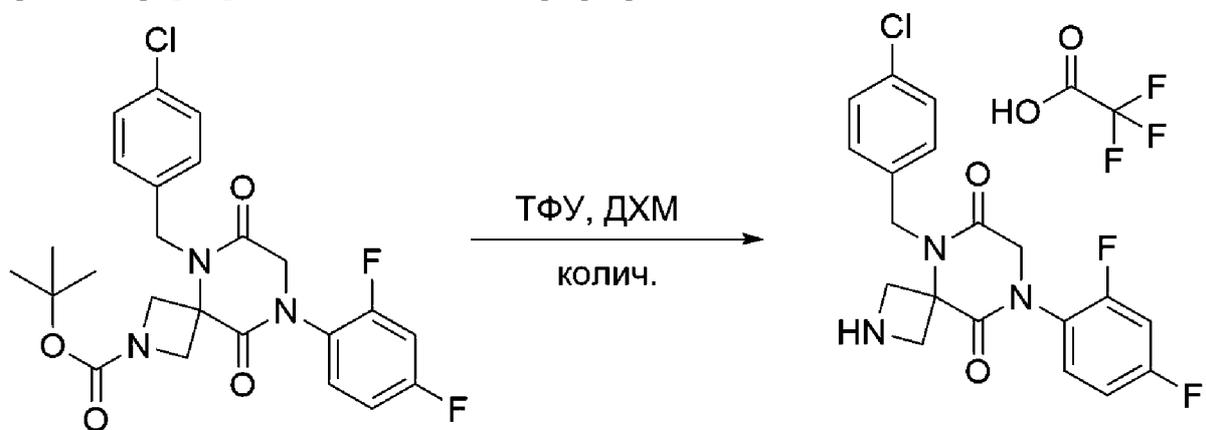
[175] К раствору *трет*-бутил-3-((4-хлорбензил)амино)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (11,3 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли ТЕА (4,8 мл, 34,7 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (1,5 мл, 27,8 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании при 0°C в течение 30 мин в смесь добавляли дополнительный ТЕА (4,8 мл, 34,7 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (1,8 мл, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К этой смеси добавляли дополнительный 2-хлорацетилхлорид (0,6 мл, 6,9 ммоль, 0,3 экв.). Смесь постепенно нагревали до к. т., перемешивали в течение 45 мин, охлаждали до 0°C и гасили водным раствором бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением 13,2 г *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетиамидо)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 528,1 (M+H).

Стадия 4. Синтез *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-2,5,8-триаза Spiro[3.5]нонан-2-карбоксилата



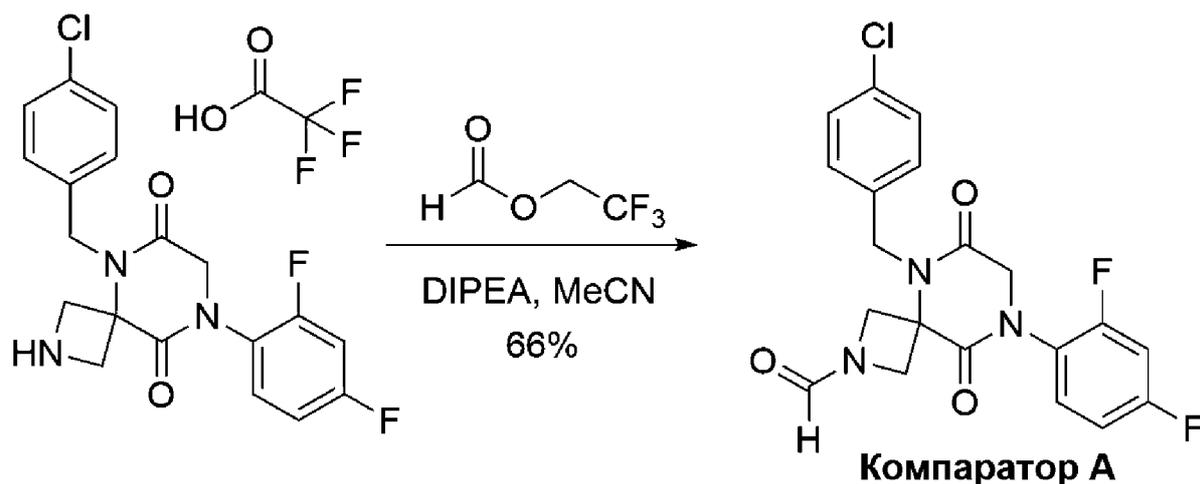
[176] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (13,2 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли K₂CO₃ (4,2 г, 30,1 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч, разбавляли водой и дважды экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои дважды промывали водой и один раз солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 11,7 г *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 436,1 (M+H-56).

Стадия 5. Синтез 5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата



[177] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (14,7 г, 29,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50,0 мл) добавляли ТФУ (25,0 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч и концентрировали досуха с получением 15,1 г 5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 392,1 (M+H).

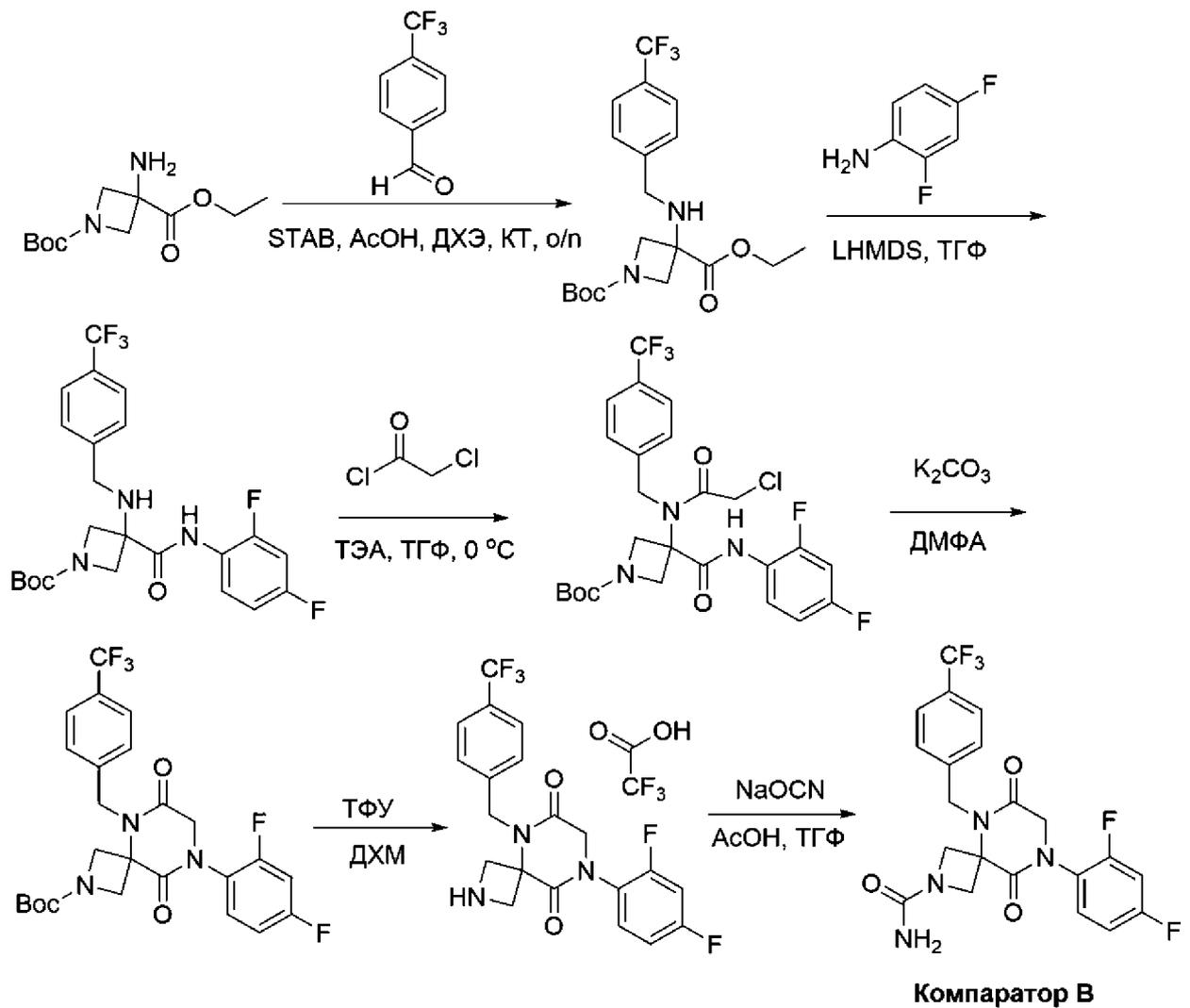
Стадия 6. Синтез 5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида



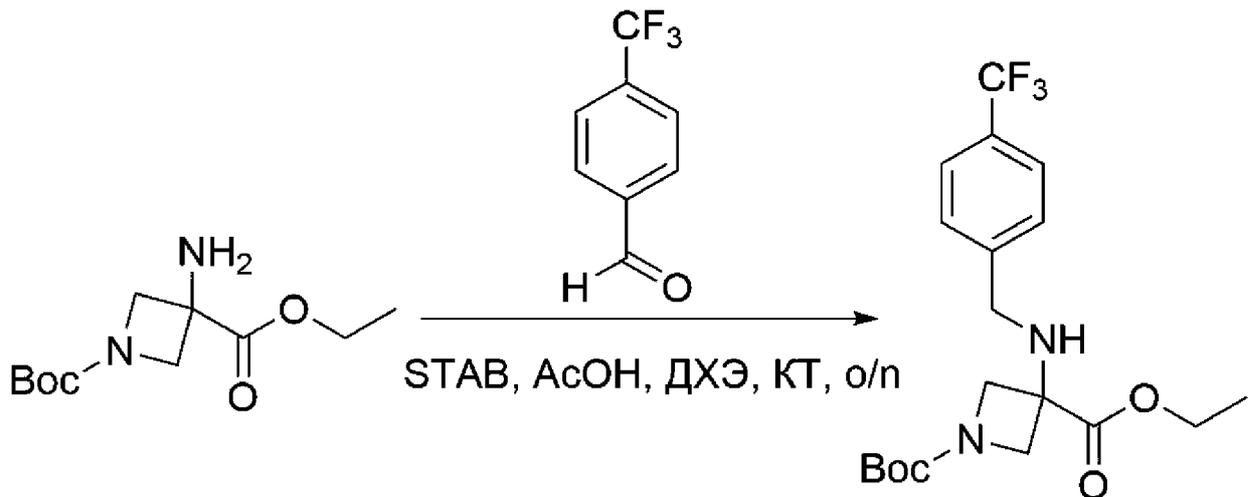
[178] К раствору 5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата (15,1 г, 29,9 ммоль, 1 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (15,7 мл, 89,7 ммоль, 3 экв.) в ACN (50 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилформиат (5,8 мл, 59,8 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% EtOAc, затем градиент 0-10% MeOH, ДХМ. Твердое вещество суспендировали в EtOH/MTBE 1:1, нагревали до 80°C, охлаждали на льду, фильтровали, промывали MTBE и сушили с получением 8,3 г (66%) 5-(4-хлорбензил)-8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида. НРМС (ЭС) m/z 420,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,65 (тд, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,55 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,43 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,37 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,08 (д, J=10,8 Гц, 1H).

Пример 7

Синтез 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида (препарат сравнения В)



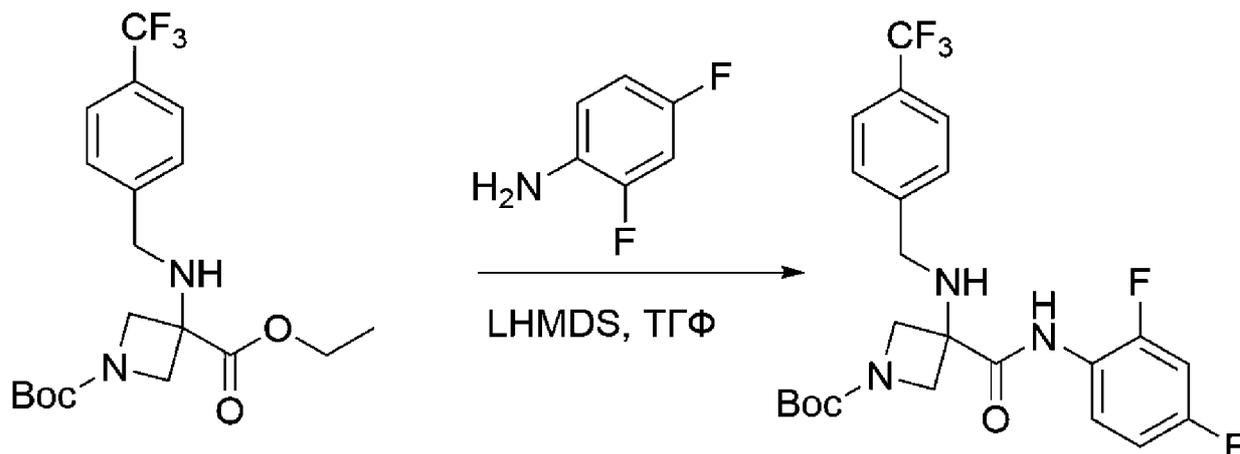
Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата



[179] К раствору 1-*tert*-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (15,0 г, 61,4 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (11,8 г, 67,5 ммоль, 1,1 экв.) в DCE (60,0 мл) при 0 °С порциями добавляли AcOH (7,4 г, 122,8 ммоль, 2,0 экв.) и STAB (19,5 г, 92,1 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи,

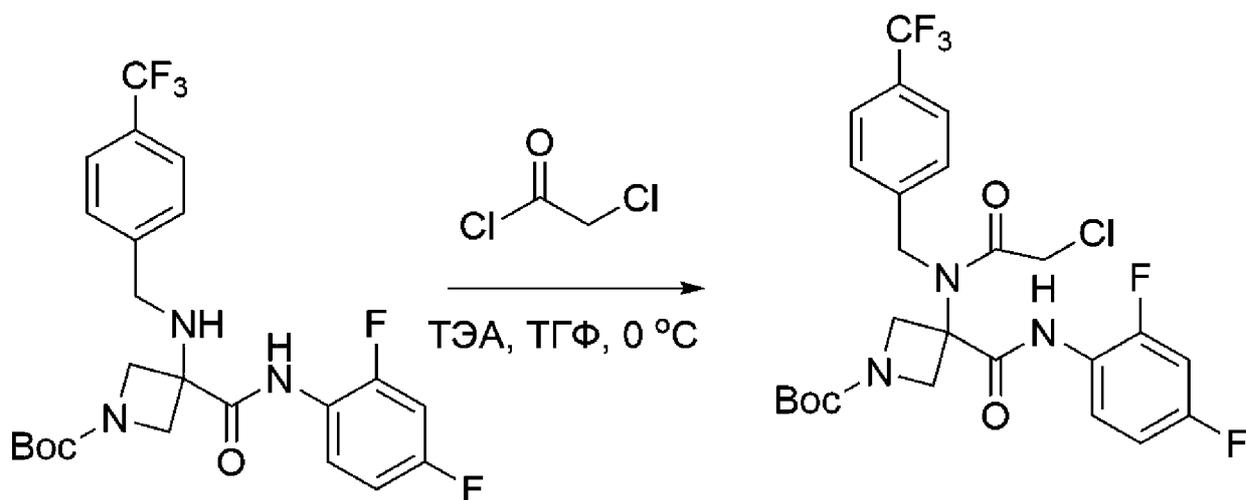
доводили pH до 8 гидроксидом аммония, добавляли воду (100,0 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (300,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 29,6 г 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки. НРМС (ЭС) m/z 347,1 (M+H-56)

Синтез *трет*-бутил-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата



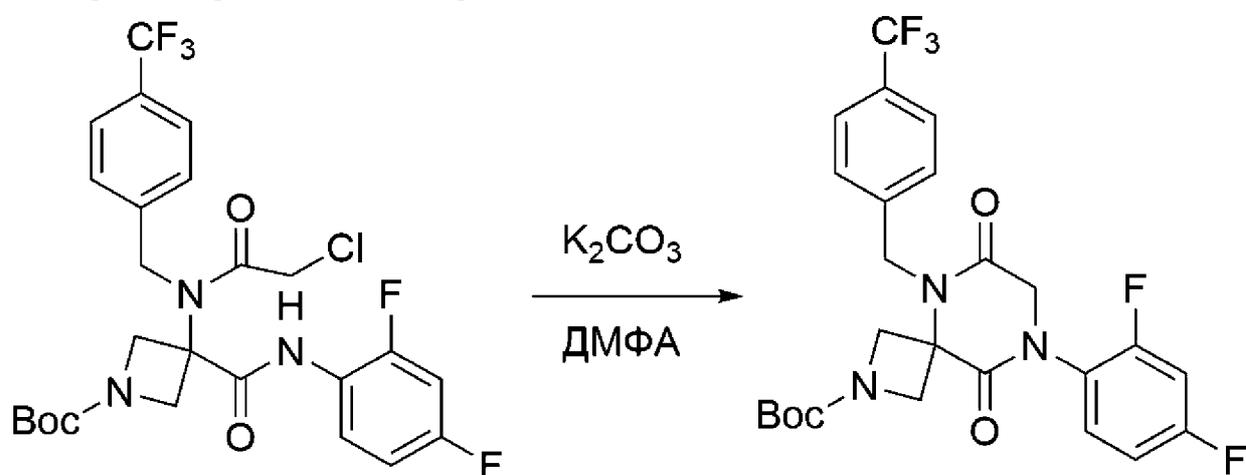
[180] К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (29,6 г, 44,1 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4-дифторанилина (4,9 мл, 48,5 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (200,0 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор LHMDS (88,3 мл, 1 М в ТГФ, 88,3 ммоль, 2,0 экв.) в течение 20 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, гасили водой (50 мл, подкисленной до pH 5 с помощью водного раствора HCl (3N) и дважды экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением 36,2 г *трет*-бутил-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки. НРМС (ЭС) m/z 430,1 (M+H-56).

Синтез *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата



[181] К раствору *tert*-бутил-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата (36,2 г, 40,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли ТЕА (8,5 мл, 60,9 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (3,9 мл, 48,7 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании при 0°C в течение 30 мин в смесь добавляли дополнительный ТЕА (8,5 мл, 60,9 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (3,3 мл, 40,6 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К этой смеси добавляли дополнительный 2-хлорацетилхлорид (1,0 мл, 12,2 ммоль, 0,3 экв.). Смесь постепенно нагревали до к. т., перемешивали в течение 45 мин, охлаждали до 0°C и гасили водным раствором бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением 42,0 г *tert*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 562,1 (M+H).

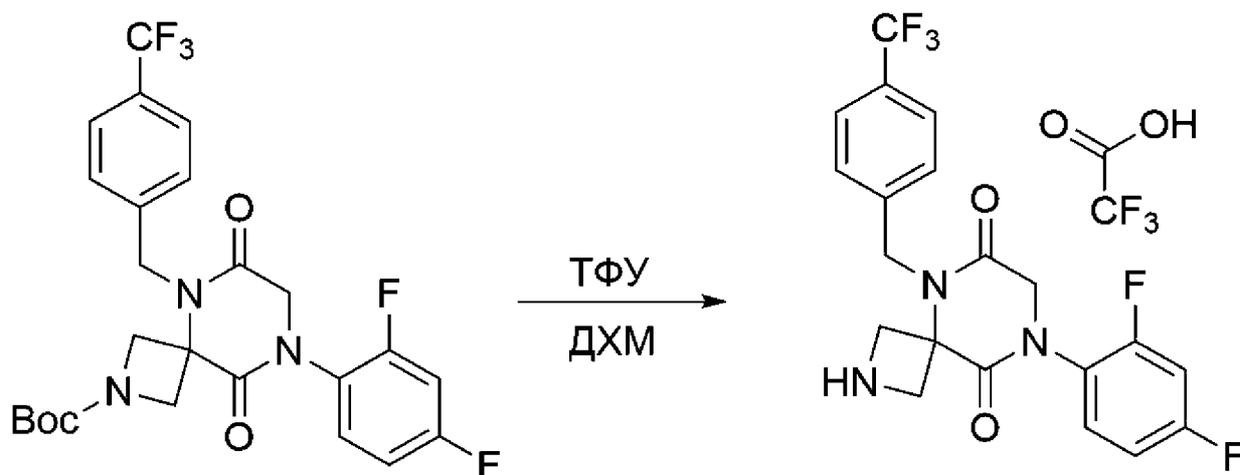
Синтез *tert*-бутил 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[182] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((2,4-дифторфенил)карбамоил)азетидин-1-

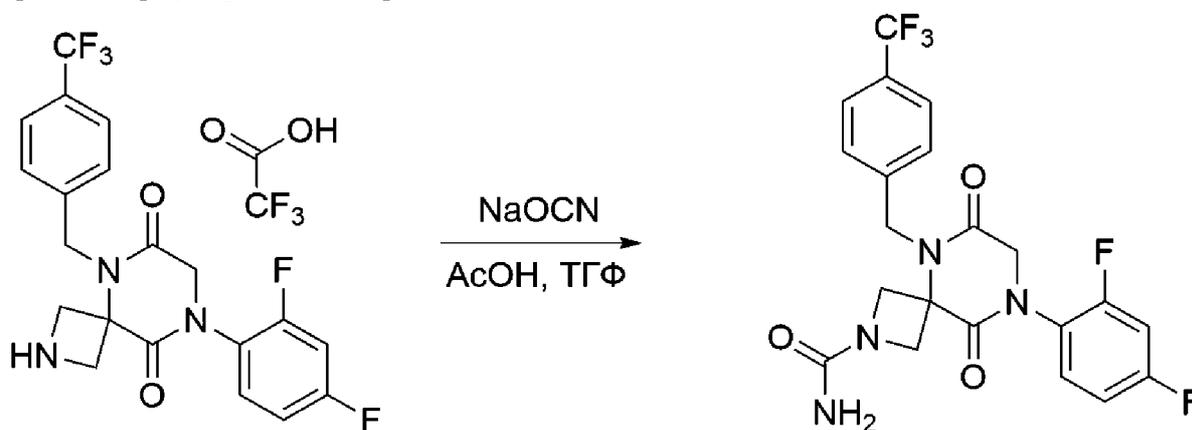
карбоксилата (42,0 г, 33,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (80,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли K₂CO₃ (7,0 г, 50,1 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч, разбавляли водой и дважды экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои дважды промывали водой и один раз солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали силикагелем, используя градиент 0-60% ЭА в гексанах в качестве элюента, с получением 12,0 г (37% за 4 стадии) *tert*-бутил 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 469,7 (M+H-56).

Синтез 8-(2,4-дифторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата



[183] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (12,0 г, 22,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12,0 мл) добавляли ТФУ (40,0 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч и концентрировали досуха с получением 12,3 г 8-(2,4-дифторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 426,1 (M+H).

Синтез 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида



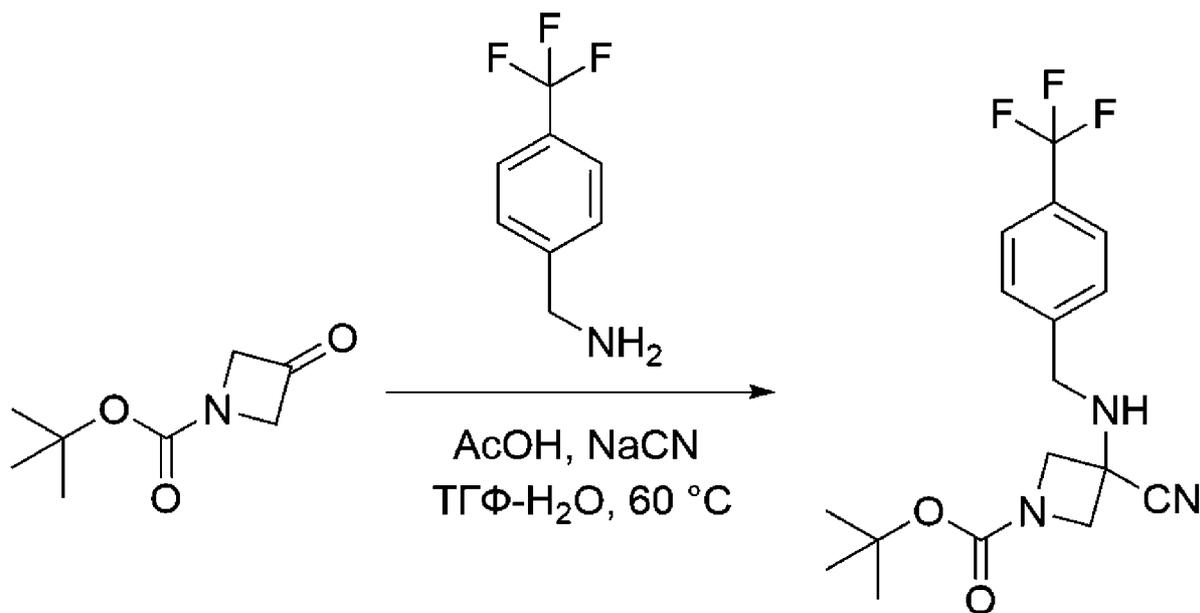
Компаратор В

[184] К перемешиваемому раствору 8-(2,4-дифторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата (12,3 г, 22,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли цианат натрия (4,4 г, 68,4 ммоль, 3,0 экв.) и несколько капель уксусной кислоты. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением 8,8 г (73% за две стадии) 8-(2,4-дифторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида. НРМС (ЭС) m/z 469,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,61-7,53 (м, 3H), 7,20 (ддд, $J=10,4, 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,12 (дддд, $J=9,1, 8,0, 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,53-4,49 (м, 4H), 4,20 (д, $J=9,5$ Гц, 2H).

Пример 8

Синтез 8-((1r,4r)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида (препарат сравнения E)

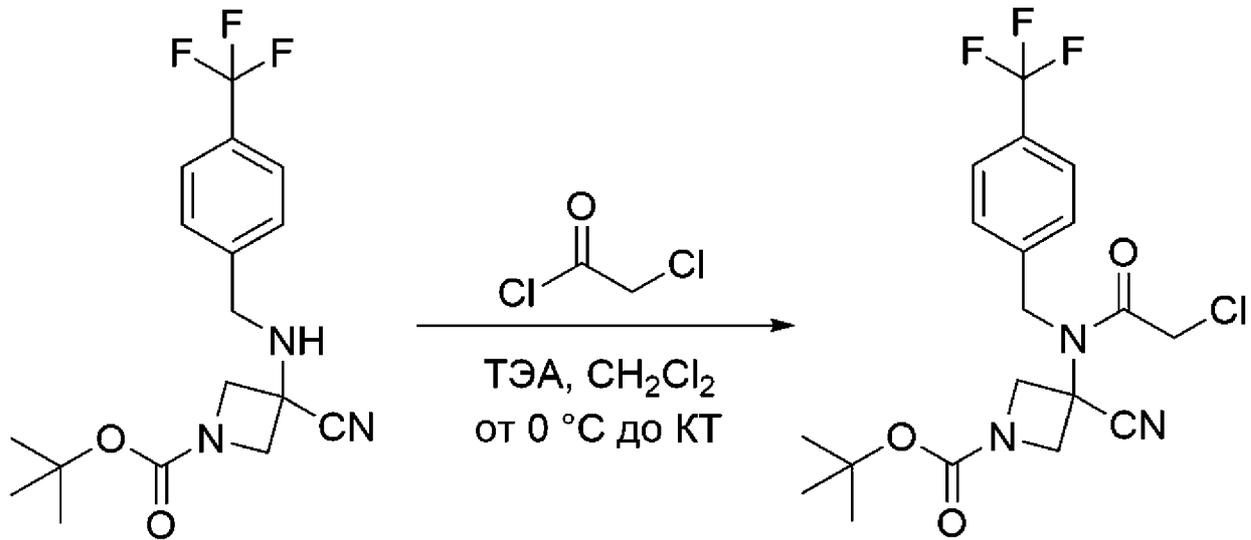
Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-3-циано-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата.



[185] К раствору *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (25 г, 146,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (90 мл) добавляли уксусную кислоту (10,5 г, 175,2 ммоль, 1,2 экв.) и (4-(трифторметил)фенил)метанамин (31,7 г, 181,1 ммоль, 1,2 экв.) в воде (40,0 мл). После перемешивания при к. т. в течение 5 минут к смеси добавляли раствор цианида натрия (7,2 г, 146,0 ммоль, 1,0 экв.) в воде (10 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 18 ч на масляной бане, охлаждали до к. т., нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К полученному твердому веществу желтого цвета добавляли диэтиловый эфир/гексаны (200 мл, 1:2) и раствор обрабатывали ультразвуком в течение минуты, охлаждали до 0 °С и фильтровали. Полученный белый

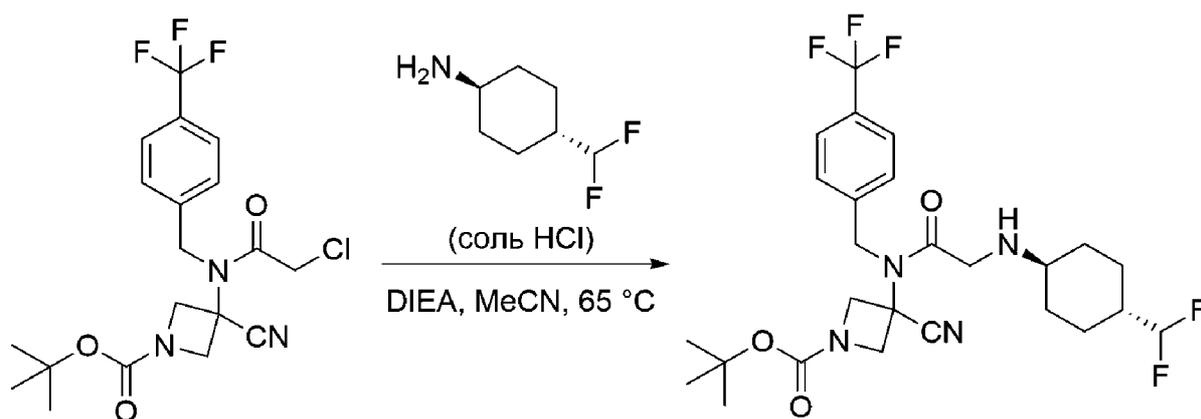
осадок промывали ледяным диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили в течение ночи с получением *трет*-бутил-3-циано-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата (43,9 г, выход 85%). НРМС (ЭС) m/z 329,2 (M+H-27), ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,92 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,84 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,81 (дд, J=7,3 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата.



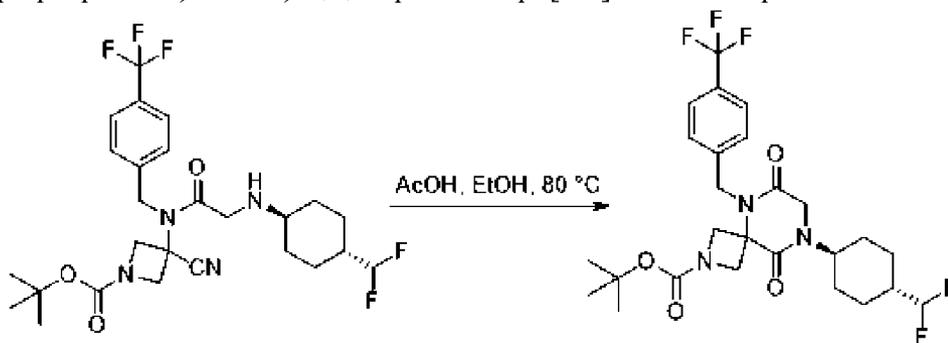
[186] К раствору *трет*-бутил-3-циано-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (1,3 г, 12,7 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (0,2 М), охлажденному до 0°C, добавляли хлорацетилхлорид (0,95 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли дополнительный 2-хлорацетилхлорид (0,95 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (1,3 г, 12,7 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и слои разделяли. Водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5%-70% EtOAc/гексаны, R_f = 0,24 (20% EtOAc/гексаны) с получением 3,4 г (92%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 432,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,15 (с, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-3-циано-3-(2-(((1 r ,4 r)-4-(дифторметил)циклогексил)амино)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)азетидин-1-карбоксилата.



[187] К раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)-3-цианоазетидин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,9 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (15 мл) добавляли (1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (0,51 г, 2,8 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (1,2 г, 9,3 ммоль, 5 экв.). Раствор нагревали при 65 °С в течение 4 ч, после чего ЖХ-МС указала на окончание реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой (1:1, 80 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 25%-100% этилацетата в гексанах в качестве элюента, с получением 0,65 г (64%) *трет*-бутил-3-циано-3-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)амино)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)азетидин-1-карбоксилата в виде масла бледно-желтого цвета. $R_f=0,55$ (100% этилацетат, кремнезем). НРМС (ЭС) m/z 545,0 (M+H).

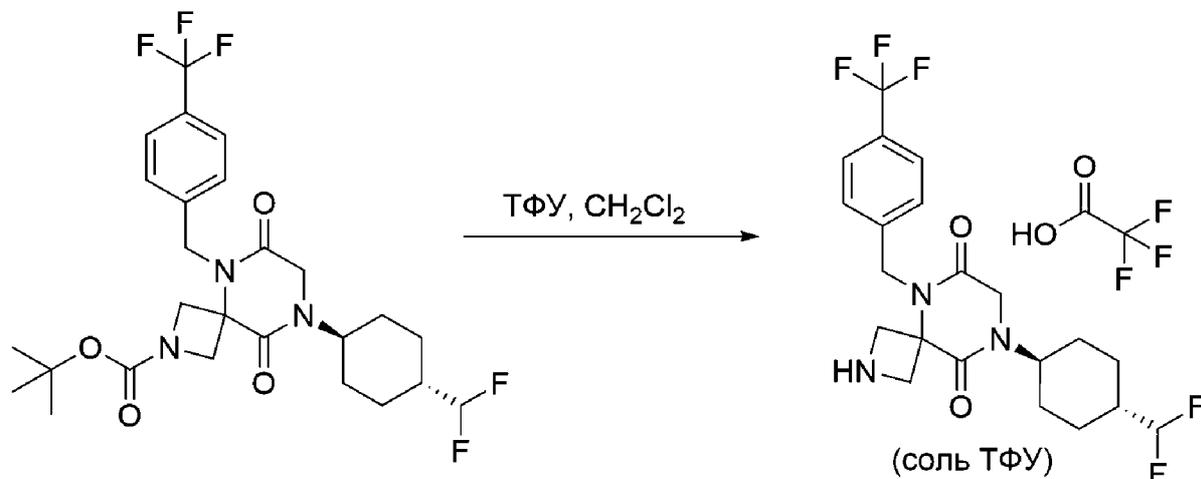
Стадия 4. Синтез *трет*-бутил-8-(((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.



[188] К раствору *трет*-бутил-3-циано-3-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)амино)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)азетидин-1-карбоксилата (0,27 г, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0,18 г, 3,0 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 15 часов, охлаждали до к. т. и разбавляли гексанами (1,0 мл). Осадок собирали фильтрацией, промывали этанолом-гексанами (1:2, 2 мл) и сушили с получением 186 мг (69%) *трет*-бутил-8-(((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 490,2 (M+H-56). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71 (д, $J=8,1$ Гц,

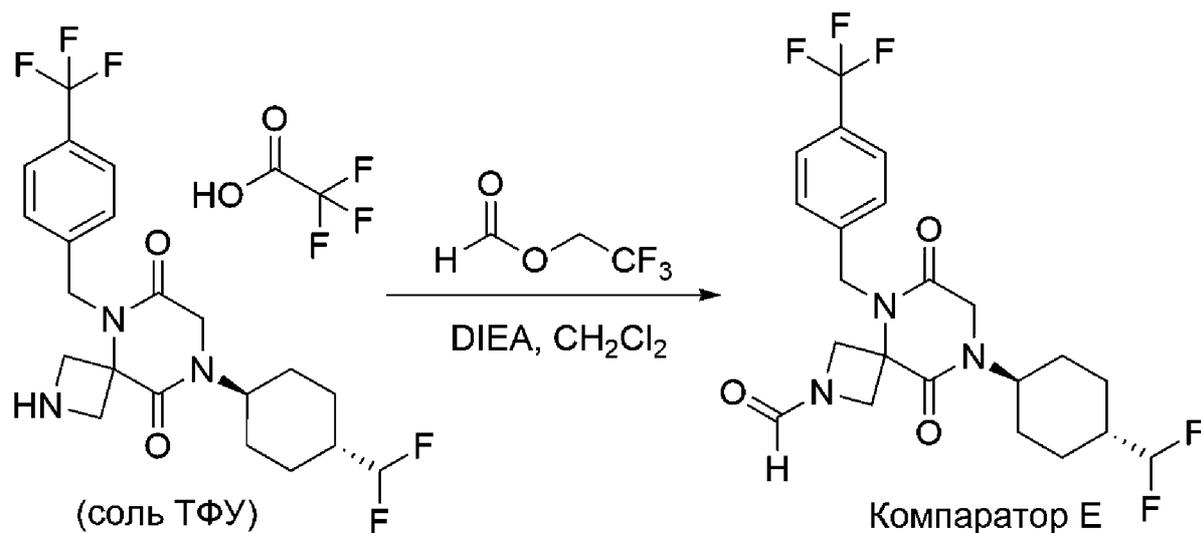
2H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,89 (тд, J=56,7, 3,8 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,29-4,15 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,93 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,91-1,55 (м, 7H), 1,35 (с, 9H), 1,38-1,20 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез 8-((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата.



[189] К раствору *трет*-бутил-8-((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (200 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и сушили в глубоком вакууме с получением 190 мг (94%) 8-((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата, который использовали без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 446,2 (M+H).

Стадия 6. Синтез 8-((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида (препарат сравнения E).



[190] К раствору 8-((1*r*,4*r*)-4-(дифторметил)циклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион 2,2,2-трифторацетата (54,0 мг, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) добавляли DIPEA (37,0 мг, 0,29 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтилформиат (124,0 мг, 0,97 ммоль, 10,0 экв.). Смесь нагревали в

микроволновом реакторе при 110°C в течение 20 мин, концентрировали и очищали ВЭЖХ, используя градиент 10%-100% ACN в воде (оба с 0,1% HCOOH) в качестве элюента, с получением 21,0 мг (46%) 8-((1r,4r)-4-(дифторметил)циклогексил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегида в виде пены. НРМС (ЭС) m/z 473,9 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,89 (тд, J=56,4, 4,5 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,51 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,30-4,15 (м, 3H), 4,04 (с, 2H), 3,96 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,95-1,49 (м, 7H), 1,41-1,06 (м, 2H).

Биологический пример В-1. Анализ миофибрилл

[191] Чтобы оценить эффект соединений на активность АТФазы полноразмерного сердечного миозина в контексте нативного саркомера, выполняли анализы очищенных миофибрилл. Бычьи сердечные миофибриллы получали путем гомогенизации бычьей ткани левого желудочка сердца в присутствии детергента, такого как тритон X-100. Такая обработка удаляет мембраны и большинство растворимых цитоплазматических белков, однако оставляет интактным актомиозиновый комплекс саркомера сердца. Препараты миофибрилл сохраняют способность гидролизовать АТФ в Ca²⁺ регулируемый способ. Активность АТФазы таких препаратов миофибрилл в присутствии и в отсутствие соединений оценивали при концентрациях Ca²⁺, активирующих до определенной фракции максимальной скорости (т. е. 25%, 75%). Низкомолекулярные агенты оценивали в отношении их способности ингибировать активность АТФазы в равновесном состоянии бычьих сердечных миофибрилл, используя ферментную систему, связанную с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой (PK/LDH). Данный анализ восстанавливает АДФ, продуцируемый миозином, в АТФ путем окисления NADH, вызывая изменение оптической плотности при 340 нм. Перед тестированием низкомолекулярных агентов бычьи сердечные миофибриллы оценивали в отношении их реакции на кальций, и концентрацию кальция, достигающую 50% (pCa₅₀) или 75% (pCa₇₅) активации системы миофибрилл, выбирали в качестве итогового условия для оценки ингибирующей активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в буферном растворе, содержащем 12 mM PIPES (пиперазин-N, N'-бис(2-этансульфокислота), 2 mM хлорид магния при pH 6,8 (буфер РМ 12). Условия итогового анализа были следующие: 1 мг/мл бычьих сердечных миофибрилл, 4 Ед/мл пируваткиназы, 6 Ед/мл лактатдегидрогеназы, 50 мкМ АТФ, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ч/млн пеногасителя, 1 mM DTT, 0,5 mM NADH, 1,5 mM PEP, 0,6 mM EGTA и количество CaCl₂, достаточное для достижения 50% или 75% активации активности АТФазы миофибрилл. Результаты для испытываемых соединений предложены в таблице А. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

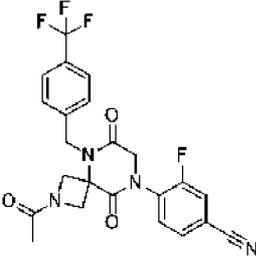
Таблица А

Соединение №	CDMF IC ₁₅ (мкМ)
1	0,80

2	2,1
3	0,7
4	1,5
5	1,3
6	1,4
7	0,8
8	1,3
9	1,6
10	0,3
11	0,7
12	0,4
13	2,0
14	1,3
15	1,4
16	0,9
17	0,9
18	1,2
Препарат сравнения А	1,8
Препарат сравнения В	1,1
Препарат сравнения С	1,1
Препарат сравнения D	1,1
Препарат сравнения Е	1,3

[192] Препарат сравнения С и препарат сравнения D имеют следующие структуры:

Соединение	Структура	Название
Препарат сравнения С		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

<p>Препарат сравнения D</p>		<p>4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил</p>
---------------------------------	---	--

[193] Получение препарата сравнения С и препарата сравнения D описано в WO2020/047447A1.

Биологический пример В-2. Фармакокинетические исследования однократной дозы

Исследования однократной дозы на мышах

[194] Самцов мышей C57BL/6 (18-25 г, в возрасте 6-8 недель) получали от компании Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Все животные, которым осуществляли в/в введение, имели свободный доступ к пище и воде. Внутривенное введение дозы выполняли в хвостовую вену. Раствор для в/в введения дозы тестируемого препарата готовили в растворе 10% DMA/20% PG/70% HPβCD (40% масс./об. водного HPβCD) в концентрации 0,1 мг/мл. Суспензию для перорального введения дозы получали путем суспендирования тестируемого препарата в 0,5% НРМС/0,1% твин-80 в воде в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в и пероральной доз измеряли в конце исследования. Фармакокинетические (ФК) параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Группе из 15 мышей вводили в/в дозу, при этом объем составлял 5 мл/кг. Другой группе из 15 мышей вводили через желудочный зонд тестируемый препарат в дозе 1 мг/кг. Объем пероральной дозы составил 5 мл/кг. Разреженные образцы крови собирали у групп из трех мышей с помощью ретроорбитального кровотечения, помещали в пробирки Microtainer, содержащие K₂EDTA, и выдерживали на льду до центрифугирования для получения плазмы. У каждой обозначенной группы мышей брали кровь в два момента времени. Этими моментами времени был момент до введения дозы (только пероральная доза) и момент через 5 (только внутривенная доза), 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови центрифугировали, а собранную плазму хранили при -80°C до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций тестируемого препарата с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт (IS). Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбо источником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как ноль в ФК расчетах. Составные ФК параметры оценивали максимум по двум точкам отбора проб на мышь и трем мышам на точку отбора проб, а параметр данных для разреженных образцов WinNonlin использовали для некомпартментного

анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и соотношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k . Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания (MRT) оценивали с помощью анализа моментов. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) рассчитывали по $MRT_{\infty} \times CL$. Максимальную концентрацию (C_{max}) и время для достижения C_{max} (t_{max}) записывали, как это наблюдалось. Биодоступность рассчитывали по формуле $dAUC_{\infty, п/о} / dAUC_{\infty, в/в} \times 100\%$, где $dAUC$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC. Данные для испытуемых соединений предложены в таблице В. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

Таблица В

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
4	28,4	1,77	4,2
5	18,9	3,08	4,08
6	28,2	1,27	2,52
7	15	2,5	2,95
8	132	0,66	5,14
13	101	0,46	2,25
18	21	1,18	2,95
Препарат сравнения В	21,45	2,96	4,51
Препарат сравнения С	4,67	2,6	1,39
Препарат сравнения Е	11,6	2,8	3,28

Исследования однократной дозы на крысах

[195] Самцов крыс линии Спрег-Доули получали от компании Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Животные в группе в/в введения имели свободный доступ к воде и пище. Животных в группе п/о введения не кормили в течение ночи перед

введением дозы и кормили через 2 часа после введения дозы. Раствор для в/в введения дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PG/40% HP β CD (40% масс./об. водного HP β CD) в концентрации 1 мг/мл. Суспензию для перорального введения дозы получали путем суспендирования тестируемого препарата в 0,5% НРМС/0,1% твин-80 в воде в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в и пероральной доз измеряли в конце исследования. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Крысам вводили дозу внутривенно посредством болюсной инъекции в хвостовую вену. Трех крысам на дозовую группу вводили дозу через желудочный зонд. Образцы крови собирали через канюлю в яремной вене до введения дозы, через 5 (только в/в введение дозы), 15, 30 минут, а также 1, 2, 4, 6 и 24 часа после введения дозы. Объемы крови заменяли равным количеством стерильного 0,9% физиологического раствора. Образцы крови центрифугировали, а собранную плазму хранили при -80°C для последующего анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций тестируемого препарата с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт. Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбоисточником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как ноль в фармакокинетических расчетах. Фармакокинетические параметры оценивали по отдельным животным с использованием некомпартментного анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма (log) концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и отношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k ($AUC_{t-\infty}$). Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания (MRT) оценивали с помощью анализа моментов. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) рассчитывали по MRT_{∞}

× CL. Максимальную концентрацию (C_{\max}) и время для достижения C_{\max} (t_{\max}) записывали, как это наблюдалось. Биодоступность рассчитывали по формуле соотношение нормализованного $AUC_{\infty, п/о}$ отдельных крыс/среднее $dAUC_{\infty, в/в}$ × 100%, где $dAUC$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC . Данные для испытуемых соединений предложены в таблице С. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

Таблица С

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
3	78,49	2,6	14,7
4	52,57	3,34	12,98
5	71,07	3,04	13,7
6	76,6	2	10,1
7	61,93	2,1	12,6
8	79,91	1,2	5,22
9	27,4	0,925	1,64
13	38,9	0,95	2,17
18	63,6	2,15	9,48
Препарат сравнения А	29,59	6,48	15,05
Препарат сравнения В	41,86	5,87	16,58
Препарат сравнения С	20,23	3,3	5,2
Препарат сравнения D	8,23	4,84	2,98
Препарат сравнения Е	18,75	5,4	8,23

Исследования однократной дозы на собаках

[196] В данном исследовании использовали ненаивных самцов собак породы бигль (в возрасте от 8 месяцев до 3 лет, с массой тела 8-13 кг). Все животные, которым осуществляли в/в введение, имели свободный доступ к пище и воде; всех животных, которым осуществляли п/о введение, не кормили в течение ночи перед введением дозы и кормили приблизительно через 6 часов после введения дозы. Животным в группе п/о введения вводили пентагастрин (6,0 мкг/кг, в/м) за 20 минут до п/о введения состава и через 1,5 часа после введения первой дозы пентагастрина. Объем дозы составлял 0,024

мл/кг, концентрация составляла 250 мкг/мл в ДМСО, 1 N NaOH/ФСБ. 10 мл 0,001 N HCl использовали для промывки желудочного катетера для каждого животного. Раствор для в/в введения дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PG/40% HP β CD (40% масс./об. водного HP β CD) в концентрации 1,0 мг/мл. Суспензию для перорального введения дозы получали путем суспендирования соединения в 0,5% НРМС/0,1% твин-80 в дистиллированной воде в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в и пероральной доз измеряли в конце исследования. ФК параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Образцы крови собирали путем венепункции периферических вен, за исключением вены, в которую осуществляли введение, до введения дозы, через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24 и 48 ч после введения дозы. Образцы крови центрифугировали, а полученную плазму замораживали для биоанализа. Образцы плазмы хранили при -80°C до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций соединения с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт. Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбо источником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как ноль в ФК расчетах. ФК параметры оценивали по отдельным животным с использованием некомпартментного анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма (log) концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и соотношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k. Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания, экстраполированное до бесконечности (MRT_{∞}), оценивали с помощью анализа моментов. V_{ss} рассчитывали по $MRT_{\infty} \times CL$. Максимальную концентрацию (C_{max}) и время для достижения C_{max} (t_{max}) записывали, как это наблюдалось. Поскольку это было

перекрестное исследование, биодоступность рассчитывали по формуле $dAUC_{\infty,п/о}/dAUC_{\infty,в/в} \times 100\%$, где $dAUC$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC для одного и того же животного, которому вводили в/в и п/о дозу. Данные для испытуемых соединений предложены в таблице D. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

Таблица D

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
4	7,57	9,54	4,23
13	7,45	6,44	2,85
18	18,8	5,8	5,73
Препарат сравнения А	1,59	39,17	5,2
Препарат сравнения В	2,39	45,88	6,51
Препарат сравнения С	4,92	14,66	5,91
Препарат сравнения D	3,55	23,69	6,7
Препарат сравнения Е	1,49	33,1	4,1

Исследования однократной дозы на обезьянах

[197] Ненаивных самцов яванских макак (в возрасте 2-5 лет, с массой тела 2-5 кг), используемых в данном исследовании, получали от компании Topgene Biotechnology. Все животные, которым осуществляли в/в введение, имели свободный доступ к пище и воде; всех животных, которым осуществляли п/о введение, не кормили в течение ночи перед введением дозы и кормили приблизительно через 6 часов после введения дозы. Раствор для в/в введения дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PG/40% HPβCD (40% масс./об. водного HPβCD) в концентрации 1,0 мг/мл. Суспензию для перорального введения дозы получали путем суспендирования соединения в 0,5% НРМС/0,1% твин-80 в дистиллированной воде в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в и пероральной доз измеряли в конце исследования. ФК параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Образцы крови собирали путем венопункции периферических вен, за исключением вены, в которую осуществляли введение, до введения дозы, через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24 и 48 ч после введения дозы. Образцы крови центрифугировали, а

полученную плазму замораживали для биоанализа. Образцы плазмы хранили при -80°C до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций соединения с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт. Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбо источником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как ноль в ФК расчетах. ФК параметры оценивали по отдельным животным с использованием некомпартментного анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма (\log) концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и соотношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k . Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания, экстраполированное до бесконечности (MRT_{∞}), оценивали с помощью анализа моментов. V_{ss} рассчитывали по $\text{MRT}_{\infty} \times \text{CL}$. Максимальную концентрацию (C_{\max}) и время для достижения C_{\max} (t_{\max}) записывали, как это наблюдалось. Поскольку это было перекрестное исследование, биодоступность рассчитывали по формуле $d\text{AUC}_{\infty, \text{п/о}}/d\text{AUC}_{\infty, \text{в/в}} \times 100\%$, где $d\text{AUC}$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC для одного и того же животного, которому вводили в/в и п/о дозу. Данные для испытуемых соединений предложены в таблице Е. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

Таблица Е

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
4	11,6	9,94	8,89
13	25,8	2,05	3,98
18	7,91	10,9	6,08

Препарат сравнения В	8,72	16,22	9,96
Препарат сравнения С	13,78	11,56	12,03
Препарат сравнения D	6,92	18,12	12,43
Препарат сравнения Е	3,4	16	4,35

Прогнозируемые значения CL и V_{ss} однократной дозы у людей

[198] Аллометрическое масштабирование для прогнозирования клиренса и объема распределения у человека основывалось на межвидовом простом аллометрическом масштабировании фармакокинетических параметров при внутривенном введении мышам, крысам, собакам и яванским макакам (Boxenbaum, J Pharmacokinet Biopharm 10:201-27, 1982). Прогнозирование CL у человека выполняли путем экстраполяции доклинического плазматического внутривенного клиренса других видов. «Правило экспонент» (Mahmood & Balian, Life Sci 59:579-85, 1996) изучали в ходе такого прогнозирования, где было предложено, что когда экспонента простой аллометрии находится в диапазоне от 0,71 до 0,99, может применяться поправочный коэффициент, основанный на максимальной продолжительности жизни (Maximum Life Span - MLP) этого вида, а когда экспонента простой аллометрии составляет более чем 1,0, может применяться поправочный коэффициент, основанный на массе головного мозга (Brain Weight - BrW), или может применяться поправка на связывание с белками, когда она доступна. Аналогичным образом, простое аллометрическое масштабирование применяли для прогнозирования объема распределения у человека. Данный метод успешно использовали для различных лекарственных препаратов (Ward & Smith, Drug Metab Dispos 32:612-19, 2004; McGinnity et al., Curr Drug Metab 8:463-79, 2007). Прогнозируемые данные для выбранных соединений представлены в таблице F.

ТАБЛИЦА F

Соединение №	Прогнозируемый CL (мл/мин/кг)	Прогнозируемое $t_{1/2}$ (ч)	Метод определения прогнозируемого $t_{1/2}$	Прогнозируемый V_{ss} (л/кг)
4	1,84	28,3	SA, ROE, поправка на MLP, поправка на fu	4,51
13	4,66	8,51	SA, ROE, поправка на fu	3,43

18	3,3	25	SA, ROE, поправка на BrW	7,1
Препарат сравнения А	1,44	38,7	SA, поправка на fu	41,2
Препарат сравнения В	1,96	54,5	SA, ROE, поправка на fu	9,25
Препарат сравнения С	3,9	41	SA, ROE, поправка на MLP, поправка на fu	13,9
Препарат сравнения D	0,96	62	SA, ROE, поправка на MLP, поправка на fu	5,16
Препарат сравнения Е	1,2	51,7	SA, ROE, поправка на fu	5,5

[199] Сокращения в таблице F: SA=простая аллометрия; ROE=правило экспонент; поправка на fu=поправка на несвязанную в плазме фракцию; поправка на MLP=поправка на максимальную продолжительность жизни; поправка на BrW=поправка на массу головного мозга

Кассетное дозирование собакам

[200] В данном исследовании использовали ненаивных самцов собак породы бигль (в возрасте от 8 месяцев до 3 лет, с массой тела 8-14 кг), полученных от компании Jiangsu Johnsen Bioresource CO., и/или Beijing Rixinkeji CO., LTD, и/или Beijing Marshall Biotechnology CO., LTD. Все животные, которым осуществляли в/в введение, имели свободный доступ к пище и воде. Раствор для в/в введения дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PG/40% HPβCD (40% масс./об. водного HPβCD) в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в дозы измеряли в конце исследования. ФК параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Образцы крови собирали путем венепункции периферических вен, за исключением вены, в которую осуществляли введение, до введения дозы, через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Образцы крови центрифугировали, а полученную плазму замораживали для биоанализа. Образцы плазмы хранили при -80°C до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций соединения с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт. Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбо источником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного

определения (BLQ) рассматривались как ноль в ФК расчетах. ФК параметры оценивали по отдельным животным с использованием некомпартментного анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма (\log) концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и соотношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k . Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания, экстраполированное до бесконечности (MRT_{∞}), оценивали с помощью анализа моментов. V_{ss} рассчитывали по $MRT_{\infty} \times CL$. Максимальную концентрацию (C_{max}) и время для достижения C_{max} (t_{max}) записывали, как это наблюдалось. Поскольку это было перекрестное исследование, биодоступность рассчитывали по формуле $dAUC_{\infty, п/о}/dAUC_{\infty, в/в} \times 100\%$, где $dAUC$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC для одного и того же животного, которому вводили в/в и п/о дозу. Данные для испытуемых соединений предложены в таблице G. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

ТАБЛИЦА G

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
1	3,65	12,5	3,44
2	4,06	7,34	1,99
3	7,16	13,1	6,9
4	5,12	11,8	4,48
5	9,26	9,86	6,17
6	9,08	7,11	3,98
7	9,22	10,9	6,33
8	15,6	5,66	6,26
9	13,9	3,65	3,08
10	36,3	9,38	18,6
11	6,3	9,66	4,42

12	34,4	7,39	17,8
13	11,5	4,16	3,72
14	36,5	2,43	6,44
15	24,2	1,49	2,84
16	33	3,07	7,08
17	41,9	3,02	8,25
18	7,07	9,08	4,29

Кассетное дозирование обезьянам

[201] В данном исследовании использовали ненаивных самцов собак породы бигль (в возрасте 2-5 лет, с массой тела 2-5 кг), полученных от компании Topgene Biotechnology. Все животные, которым осуществляли в/в введение, имели свободный доступ к пище и воде. Раствор для в/в введения дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PG/40% HP β CD (40% масс./об. водного HP β CD) в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации в/в дозы измеряли в конце исследования. ФК параметры рассчитывали с использованием значений номинальной дозы, если измеренные значения попадали в пределы 20% от номинальных значений. Образцы крови собирали путем венепункции периферических вен, за исключением вены, в которую осуществляли введение, до введения дозы, через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Образцы крови центрифугировали, а полученную плазму замораживали для биоанализа. Образцы плазмы хранили при -80°C до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали в отношении концентраций соединения с помощью метода ЖХ-МС/МС. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал внутренний стандарт. Смесь перемешивали вихревым способом и центрифугировали. Десять (10) мкл полученного раствора вводили на обращенно-фазовую колонку C18, а полученные пики обнаруживали на ЖХ-МС/МС, оснащенном турбо источником ионизации ион-распыления. Концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как ноль в ФК расчетах. ФК параметры оценивали по отдельным животным с использованием некомпартментного анализа данных зависимости концентрации от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния). Константу скорости выведения (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма (log) концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профиля зависимости концентрации от времени. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/k$. Значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) оценивали с помощью метода линейных трапеций. Значения AUC_t

рассчитывали от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующего значения AUC_t и соотношения последней обнаруженной концентрации, деленную на k . Плазматический клиренс (CL) рассчитывали по формуле доза/ AUC_{∞} . Среднее время пребывания, экстраполированное до бесконечности (MRT_{∞}), оценивали с помощью анализа моментов. V_{ss} рассчитывали по $MRT_{\infty} \times CL$. Максимальную концентрацию (C_{max}) и время для достижения C_{max} (t_{max}) записывали, как это наблюдалось. Поскольку это было перекрестное исследование, биодоступность рассчитывали по формуле $dAUC_{\infty,п/о}/dAUC_{\infty,в/в} \times 100\%$, где $dAUC$ представляло собой нормализованное по дозе значение AUC для одного и того же животного, которому вводили в/в и п/о дозу. Данные для испытуемых соединений предложены в таблице Н. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в настоящем документе.

ТАБЛИЦА Н

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{ss} (л/кг)
4	13,1	8,69	8,8
5	19	8,2	10,2
6	12,3	8,07	6,29
7	10,2	12,5	9,12
8	20,2	3,72	4,76
9	15,2	1,59	1,88
11	33,1	3,03	7,26
13	21,4	1,83	3,15
14	17,1	1,1	1,48
18	12,5	8,04	10,2

Прогнозируемые значения CL и V_{ss} касетного дозирования у людей

[202] Для ФК данных, полученных в результате касетного в/в дозирования, прогнозирование клиренса и объема распределения у человека осуществляли с помощью аллометрии у одного вида. В данном случае значения прогнозировались по плазматическому внутривенному клиренсу ФК собак и обезьян путем применения поправки на связывание с белками (Tang, Drug Metab Dispos 33:1294-96, 2005; Patel, Journal of Pharmaceutical Research International, 22(3): 1-7, 2018). Прогнозируемые данные для выбранных соединений представлены в таблице J и таблице K.

ТАБЛИЦА J

Соединение №	Прогнозируемое значение у человека	Прогнозируемое значение у человека	Прогнозируемое значение у человека

	на основе данных аллометрии одного вида: собаки CL (мл/мин/кг)	на основе данных аллометрии одного вида: собаки t_{1/2} (ч)	на основе данных аллометрии одного вида: собаки V_{ss} (л/кг)
1	1,5	11,2	24,1
2	1,3	5,8	10,8
3	3,2	28,8	52,5
4	1,5	25,8	22
5	4,6	19,8	52
6	1,5	13,2	11,1
7	3,6	20,4	42
8	5,98	12,00	41
9	5	2,6	18,8
10	14,9	6,1	130,2
11	2,6	8,3	30,9
12	14,1	6,1	124,6
13	4,8	9,6	26,8
14	15	2,1	45,1
15	9,92	1,4	19,9
16	13,51	2,5	49,6
17	17,17	2,3	57,8
18	3,6	18,00	36,9

Таблица К

Соединение №	Прогнозируемое значение у человека на основе данных аллометрии одного вида: обезьяны CL (мл/мин/кг)	Прогнозируемое значение у человека на основе данных аллометрии одного вида: обезьяны t_{1/2} (ч)	Прогнозируемое значение у человека на основе данных аллометрии одного вида: обезьяны V_{ss} (л/кг)
4	3,1	15,84	71
5	6,4	12,72	118
6	1,9	12,24	32,6
7	3,5	21,36	108
8	6,8	5,52	55

9	4,8	2,88	20,3
11	13,5	5,2	101,6
13	6,7	3,6	33,6
14	7	2,1	20,7
18	4,3	19,44	121,4

Биологический пример В-3. Эхокардиографическая оценка острого фармакодинамического эффекта при сокращении сердца у крыс

[203] Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхокардиографии проводили у самцов крыс линии Спрег-Доули под изофлурановой (1-3%) анестезией. 2-D изображения левого желудочка в М-режиме получали в парастернальном виде по длинной оси до, во время и после введения соединений. *In vivo* фракцию сокращения определяли с помощью анализа изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((конечно-диастолический диаметр - конечно-систолический диаметр)/ конечно-диастолический диаметр x 100). Были сделаны три основных изображения изолинии в М-режиме перед введением дозы с интервалами в 1 минуту до введения соединения. Соединения составляли в виде суспензии 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 (НРМС 2910): 0,1% Твин-80 и доставляли в виде однократной дозы (5 мл/кг) через желудочный зонд. Через один и четыре часа после введения дозы крыс слегка анестезировали для измерения эхокардиографии в М-режиме. Одновременно с измерениями эхокардиографии собирали образцы крови для определения соответствующих концентраций соединения в плазме. Полученные концентрации в плазме использовали для определения значений IC₅₀ и IC₁₀, которые представляют собой концентрацию, при которой фракционное сокращение составляет 50% и 10% от изолинии сократимости до введения дозы, соответственно.

Таблица L: значения IC₅₀, IC₁₀ и соотношение IC₅₀/IC₁₀

Соединение №	IC ₁₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ /IC ₁₀
4	0,284	2,763	9,73
5	1,17	4,439	3,79
8	0,508	2,253	4,44
13	0,317	1,172	3,7
18	0,892	2,835	3,18

*Биологический пример В-4. Определение *in vitro* зависимость от времени ингибирования ферментов CYP450*

[204] Оценку зависимость от времени ингибирующего потенциала тестируемых соединений против основных изоферментов цитохрома P450 человека с помощью микросом печени человека также проводили с использованием стандартных методов (Grimm et al, Drug Metab. Dispos., Jul; 37(7):1355-70. doi: 10.1124/dmd.109.026716, 2009). Объединенные микросомы человека и селективные маркерные субстраты CYP использовали для оценки *in vitro* тестируемых соединений при 25 и 50 мкМ в качестве

зависимых от времени ингибиторов семи печеночных изоферментов цитохрома P450 человека (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4). ЖХ-МС/МС использовали для количественного определения образования метаболитов. Ингибирование каждого фермента P450 в микросомах печени человека измеряли как процентное снижение активности образования маркерных метаболитов, как измерено с помощью ЖХ-МС/МС, по сравнению с неингибированными контролями (= 100% активность) в нулевое время и после 30-минутной инкубации. Возникновение любого зависимого от времени ингибирования затем выражали в виде кратного изменения ферментной активности в нулевое время по сравнению с активностью после 30-минутной инкубации.

Таблица М. Зависимое от времени ингибирование тестируемых соединений против CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4-М и CYP3A4-Т

Соединение №	Конц. (µM)	CYP1A2			CYP2B6		
		% активно	% активно	(% активно T0)/(% активно T30)	% активно	% активно	(% активно T0)/(% активно T30)
Препарат сравнения	25	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
С	50	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
18	25	85	99	0,9	80	103	0,8
	50	92	90	1,0	76	83	0,9
5	25	89	87	1,0	79	78	1,0
	50	99	88	1,1	83	76	1,1
4	25	95	90	1,1	95	84	1,1
	50	86	85	1,0	76	76	1,0

6	25	97	85	1,1	95	83	1,1
	50	95	99	1,0	87	77	1,1
7	25	81	95	0,9	70	74	0,9
	50	79	100	0,8	78	70	1,1
8	25	82	96	0,9	83	97	0,9
	50	86	101	0,9	88	100	0,9
13	25	88	99	0,9	102	116	0,9
	50	92	110	0,8	90	81	1,1
Соедине ние №	Кон ц. (μ M)	CYP2C9			CYP2C19		
		% активн ости NADPH T0	% активн ости NADPH T30	(% активность и NADPH T0)/(% активность и NADPH T30)	% активн ости NADPH T0	% активн ости NADPH T30	(% активность и NADPH T0)/(% активность и NADPH T30)
Препарат сравни я С	25	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
	50	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
18	25	44	47	0,9	103	99	1,0
	50	32	27	1,2	91	84	1,1
5	25	62	79	0,8	101	83	1,2
	50	62	64	1,0	102	77	1,3
4	25	83	84	1,0	117	86	1,4
	50	63	71	0,9	84	75	1,1
6	25	48	41	1,2	105	89	1,2
	50	34	33	1,0	100	92	1,1

7	25	94	75	1,3	87	87	1,0
	50	87	61	1,4	82	83	1,0
8	25	104	107	1,0	94	99	0,9
	50	112	109	1,0	93	92	1,0
13	25	107	114	0,9	108	108	1,0
	50	111	109	1,0	113	119	0,9

Соединение	Конц. (µМ)	CYP2D6			CYP2C8		
		% активности NADPH T0	% активности NADPH T30	(% активност и NADPH T0) / (% активност и NADPH T30)	% активности NADPH T0	% активности NADPH T30	(% активност и NADPH T0) / (% активност и NADPH T30)
Препарат сравнения	25	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
	50	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
18	25	103	105	1,0	65	100	0,7
	50	104	91	1,1	100	76	1,3
5	25	98	89	1,1	87	88	1,0
	50	94	84	1,1	104	53	2,0
4	25	118	90	1,3	79	80	1,0
	50	93	88	1,1	97	79	1,2
6	25	112	87	1,3	79	88	0,9
	50	107	92	1,2	86	80	1,1

7	25	80	88	0,9	72	64	1,1
	50	87	95	0,9	109	103	1,1
8	25	92	98	0,9	117	117	1,0
	50	87	91	1,0	110	112	1,0
13	25	96	100	1,0	116	98	1,2
	50	98	72	1,4	106	106	1,0

Соединение	Конц. (µМ)	СУР3А4-Т			СУР3А4-М		
		% активности NADPH T0	% активности NADPH T30	(% активност и NADPH T0) / (% активност и NADPH T30)	% активности NADPH T0	% активности NADPH T30	(% активност и NADPH T0) / (% активност и NADPH T30)
Препарат сравнения С	25	41	23	1,8	75	48	1,6
	50	35	19	1,8	57	33	1,7
18	25	100	85	1,2	125	71	1,8
	50	85	75	1,1	126	102	1,2
5	25	100	87	1,1	75	69	1,1
	50	98	68	1,4	67	35	1,9
4	25	80	90	0,9	70	88	0,8
	50	83	98	0,8	57	78	0,7
6	25	95	76	1,3	89	89	1,0
	50	89	63	1,4	72	86	0,8
7	25	100	100	1,0	100	100	1,0

	50	100	100	1,0	100	100	1,0
8	25	100	100	1,0	100	100	1,0
	50	100	100	1,0	100	100	1,0
13	25	74	77	1,0	87	88	1,0
	50	56	65	0,9	72	97	0,7

[205] Н/Д - нет данных; СУР3А4-Т: активность СУР3А4, измеренная с помощью маркерного субстрата тестостерона; СУР3А4-М: активность СУР3А4, измеренная с помощью маркерного субстрата мидазолама

[206] Для 3А4 при измерении % активности, используя как мидазолам, так и тестостерон в качестве зондов, соединения 13, соединение 8, соединение 7 и соединение 4 не продемонстрировали никаких признаков зависимость от времени ингибирования, так как активность фермента не изменялась более, чем в 1,2 раза. Однако препарат сравнения С продемонстрировал изменение кратной активности > 1,5 раза для обоих зондов при концентрациях 25 и 50 мкМ. Соединение 18, соединение 5 и соединение 6 также продемонстрировали некоторое изменение кратной активности > 1,2 раза либо при одной из тестируемых концентраций, либо для одного из исследуемых маркерных субстратов, что свидетельствует о том, что возможно некоторое изменение активности 3А4 при тестировании в формате зависимости от времени для этих соединений. Все испытуемые соединения продемонстрировали отсутствие изменения активности для 1А2 и 2В6 при тестировании в этом формате. Для 2С9 соединение 7 продемонстрировало только 1,3-кратное изменение активности при концентрации 25 мкМ и 1,3-кратное изменение активности при концентрации 50 мкМ. Для 2С19 соединение 5 продемонстрировало 1,3-кратное изменение активности при концентрации 50 мкМ, а соединение 4 продемонстрировало 1,4-кратное изменение активности при концентрации 25 мкМ, хотя никакого изменения активности не наблюдалось для соединения 4 при концентрации 50 мкМ. Для 2D6 соединение 13 продемонстрировало 1,4-кратное изменение активности при концентрации 50 мкМ, а соединение 6 и соединение 4 продемонстрировали 1,3-кратное изменение активности при концентрации 25 мкМ, хотя никакого изменения активности не наблюдалось для этих соединений при концентрации 50 мкМ. Для 2С8 соединение 18 продемонстрировало 1,3-кратное изменение активности при концентрации 50 мкМ, а соединение 5 продемонстрировало 2,0-кратное изменение активности при концентрации 50 мкМ.

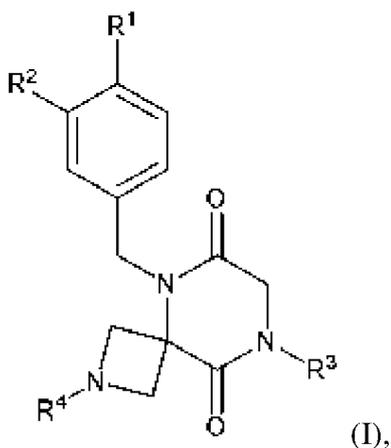
[207] Хотя предшествующее письменное описание соединений, применений и способов, описанных в настоящем документе, позволяет специалисту в данной области техники получать и использовать соединения, применения и способы, описанные в настоящем документе, специалистам в данной области техники будет понятно, что существуют вариации, комбинации и эквиваленты конкретных вариантов осуществления,

способов и примеров из настоящего документа. Соединения, применения и способы, предложенные в настоящем документе, следовательно, не должны ограничиваться описанными выше вариантами осуществления, способами или примерами, а скорее охватывать все варианты осуществления и способы в пределах сущности и объема соединений, применений и способов, предложенных в настоящем документе.

[208] Все ссылки, описанные в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, где:

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

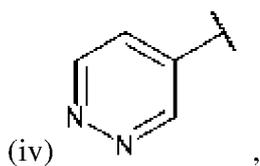
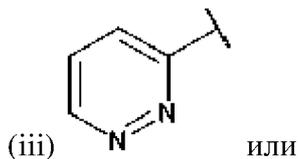
(i) циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} алкильных или C_{1-6} галогеналкильных заместителей, или

(ii) C_{1-6} алкил; и

R^4 представляет собой:

(i) $-C(O)H$,

(ii) $-C(O)NH_2$,



при условии, что:

(1) когда R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, то R^4 представляет собой ,

(2) когда R^3 представляет собой *изо*-пропил, то общее число атомов галогена в R^1 и R^2 составляет по меньшей мере два, а

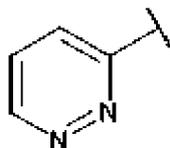
(3) когда R^3 представляет собой циклогексил, замещенный одним или большим количеством независимо выбранных C_{1-6} галогеналкильных заместителей, то R^4 отличен от

-C(O)H.

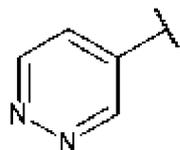
2. Соединение по п. 1, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^4 представляет собой -C(O)H.

3. Соединение по п. 1, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^4 представляет собой -C(O)NH₂.

4. Соединение по п. 1, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^4 представляет собой

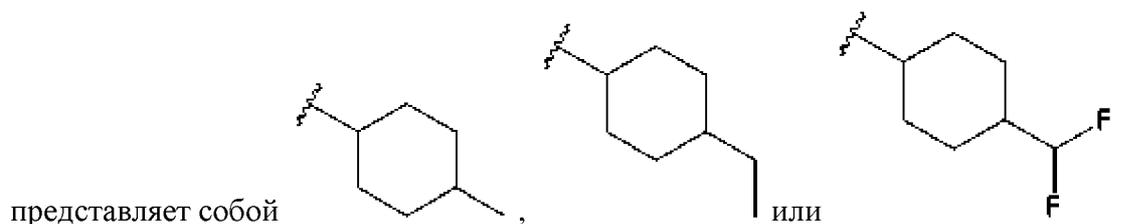


5. Соединение по п. 1, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^4 представляет собой

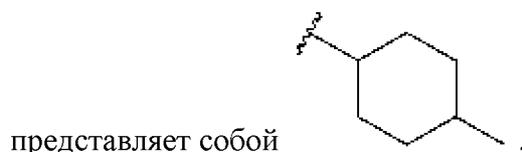


6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3 представляет собой циклогексил, причем циклогексил необязательно замещен одним или большим количеством независимо выбранных C₁₋₆алкильных или C₁₋₆галогеналкильных заместителей.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3



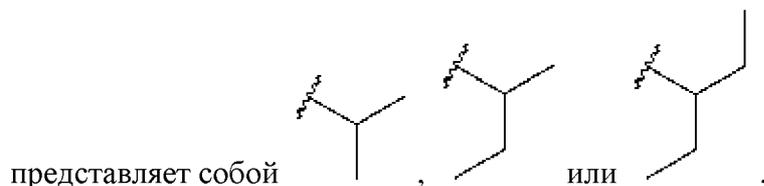
8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3



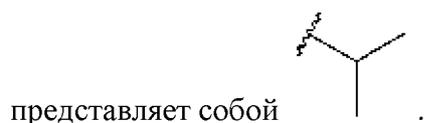
9. Соединение по п. 1 или п. 4, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3

представляет собой C_{1-6} алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1, 4 и 9, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3



11. Соединение по любому из пп. 1, 4, 9 и 10, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^3



12. Соединение по любому из пп. 1-11, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^1 представляет собой галоген.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^1 представляет собой хлор или фтор.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 и 14, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^1 представляет собой $-CF_3$.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^2 представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^2 представляет собой галоген.

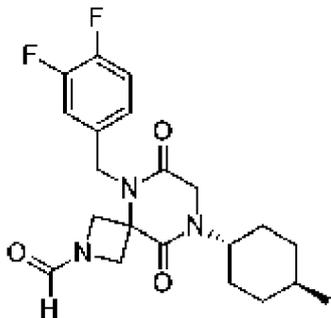
18. Соединение по любому из пп. 1-15 и 17, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^2 представляет собой хлор или фтор.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-15 и 19, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, в котором R^2 представляет собой метил.

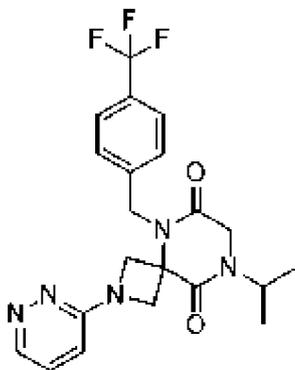
21. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений из таблицы 1, или их стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

22. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение 4:



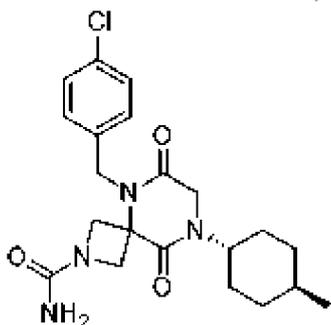
Соединение 4,
или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение 13:



Соединение 13,
или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение 18:



Соединение 18,
или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение по любому из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, и (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

26. Способ лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом,

включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции по п. 25.

27. Способ по п. 26, в котором заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию.

28. Способ по п. 27, в котором гипертрофическая кардиомиопатия является обструктивной или необструктивной или вызвана (i) саркомерными мутациями, (ii) несаркомерными мутациями или (iii) как саркомерными мутациями, так и несаркомерными мутациями.

29. Способ по п. 26, в котором заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

30. Способ по п. 26, в котором заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда и стенокардии, обструкции выносящего тракта левого желудочка, гипертонической болезни сердца, врожденных пороков сердца, ишемии сердца, ишемической болезни сердца, диабетической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, кардиоренального синдрома и инфильтративной кардиомиопатии.

31. Способ по п. 26, в котором заболевание сердца представляет собой или связано с одним или большим количеством состояний, выбранных из группы, состоящей из физиологического старения сердца, диастолической дисфункции вследствие старения, гипертрофии левого желудочка и концентрического ремоделирования левого желудочка.

32. Способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гипертрофической кардиомиопатией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции по п. 25.

33. Способ по п. 32, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунан.

34. Способ лечения заболевания или патологического состояния, которое связано со вторичным утолщением стенки левого желудочка, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции по п. 25.

35. Способ по п. 34, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из гипертонии, пороков клапана сердца, аортального стеноза, регургитации митрального клапана, метаболических синдромов, диабета, ожирения, терминальной стадии почечной недостаточности, склеродермии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунан и

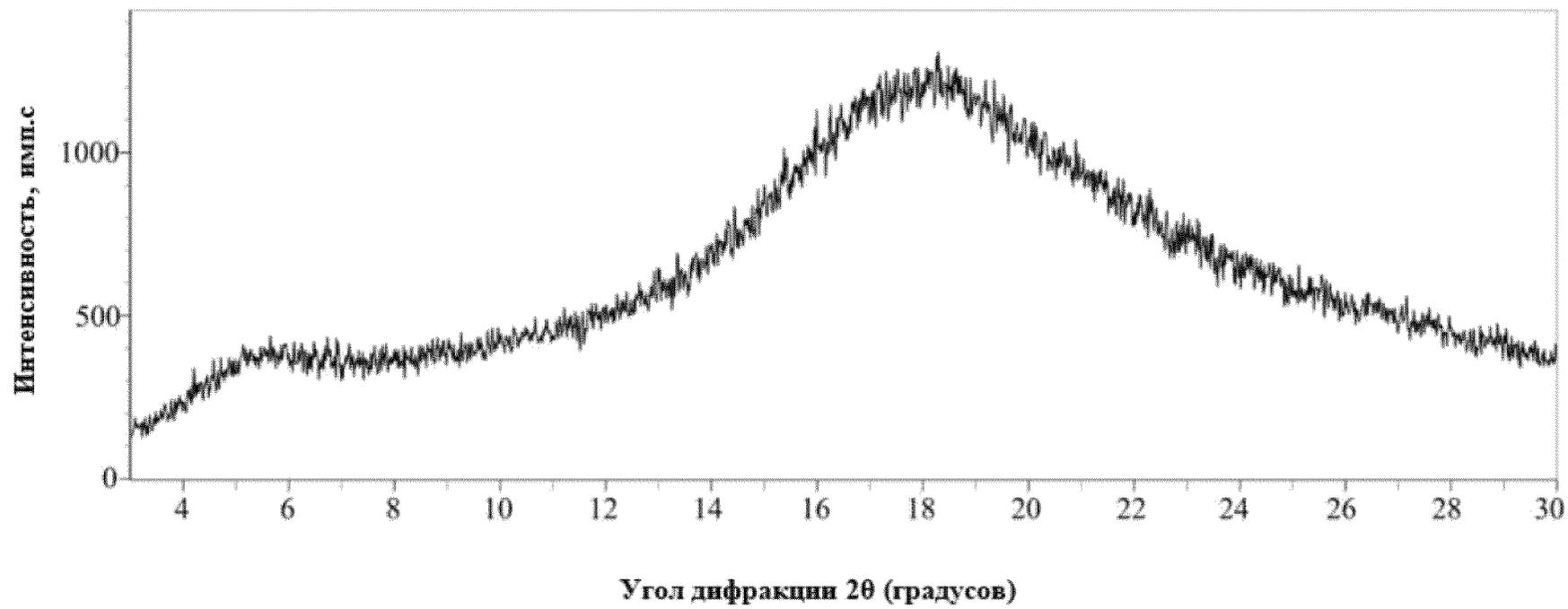
болезни Помпе.

36. Способ лечения заболевания или патологического состояния, ассоциированного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции по п. 25.

37. Способ лечения заболевания или патологического состояния, выбранного из мышечных дистрофий и болезней накопления гликогена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции по п. 25.

38. Способ ингибирования саркомера сердца, включающий приведение в контакт саркомера сердца с соединением по любому из пп. 1-24, или его таутомером, или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композицией по п. 25.

По доверенности



ФИГ. 1

1/1

579120