

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490112 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.15(22) Дата подачи заявки
2022.06.30(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИДИН-1,5-ДИОНЫ, ДЕМОНСТРИРУЮЩИЕ ИНГИБИРОВАНИЕ MNK, И СПОСОБ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(31) 63/217,264

(32) 2021.06.30

(33) US

(86) PCT/US2022/035703

(87) WO 2023/278686 2023.01.05

(71) Заявитель:

4E ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

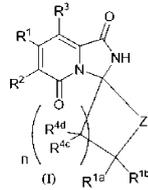
(72) Изобретатель:

Прайс Теодор Дж., Сан Джеймс Дж.
(US)

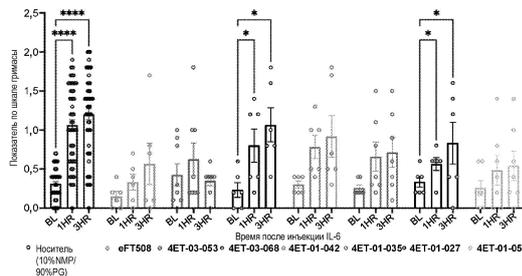
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения, обладающие активностью ингибиторов MNK, включая соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер или пролекарство, где R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^2 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 и n имеют значения, определенные в данном документе. Также предложены способы, связанные с приготовлением и применением таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения нейропатической боли путем модуляции активности MNK.



A1

202490112

202490112

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580286EA/032

СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИДИН-1,5-ДИОНЫ, ДЕМОНИСТРИРУЮЩИЕ ИНГИБИРОВАНИЕ MNK, И СПОСОБ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИНТЕРЕСАХ ПРАВИТЕЛЬСТВА

Настоящее изобретение было выполнено при правительственной поддержке по гранту № 1U44NS115692-01, присужденному Национальными институтами здравоохранения. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение описывает соединения и способы, пригодные в качестве ингибиторов MNK, которые применимы для лечения нейропатической боли, волчанки, боли, вызванной вирусной инфекцией, острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с Covid-19 (ARDS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы и родственных патологических состояний. Настоящее изобретение дополнительно описывает новый хемотип, пригодный для лечения других типов заболеваний и других заболеваний, которые включают аберрантную активность MNK.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Неадекватное лечение боли является разрушительной проблемой здравоохранения в Соединенных Штатах. Треть всех американцев страдают от той или иной формы хронической боли, и у трети из них боль не поддается современным методам лечения. Экономические последствия боли столь же велики и составляют примерно 100 миллиардов долларов в год. Опиоидные или наркотические анальгетики, к которым относится морфин, являются наиболее эффективными средствами для лечения острой и хронической сильной боли. Однако их клиническое применение часто затрудняется из-за развития толерантности к анальгетикам, что требует увеличения доз для достижения эквивалентного облегчения боли. Кроме того, эти препараты часто неэффективны для лечения нейропатической боли. Этот сложный патофизиологический цикл представляет собой критический барьер для качества жизни этих пациентов из-за седативного эффекта, вызываемого препаратами, снижения физической активности, запоров, угнетения дыхания, высокого риска развития зависимости и других побочных эффектов.

Нейропатическая боль обычно развивается с течением времени, и лечение, которое вмешивается в пути, участвующие в ее развитии и/или продолжении, может оказаться полезным.

Заболевание или поражение, вызывающее нейропатическую боль, может затрагивать центральную нервную систему (ЦНС), периферическую нервную систему или обе (в отличие от причин ноцицептивной боли, которые затрагивают только периферическую нервную систему). Распространенные причины нейропатической боли включают поражения спинного мозга, рассеянный склероз, ишемию центральной нервной

системы, заболевания спинномозгового нерва, диабет, другие метаболические нарушения, инфекцию herpes zoster, ВИЧ-ассоциированные невропатии, дефицит питательных веществ, токсины, отдаленные проявления злокачественных новообразований, иммуноопосредованные нарушения, физическую травму нервного ствола, например, во время операции, периферическую ишемию, поражение периферических нервов, компрессию нерва, химиотерапию или другое медикаментозное поражение нерва, радиационное поражение, артрит, аутоиммунное заболевание и инфекцию в области рядом с пораженными нервами.

Нейропатическая боль часто связана с аномальной чувствительностью ноцицепторов. Ноцицепторы представляют собой специализированные нейроны, которые распознают боль. Чувствительность ноцицепторов не является фиксированной, она может меняться с течением времени. Некоторые причины нейропатической боли влияют на чувствительность ноцицепторов, вызывая «периферическую сенсibilизацию». Периферическая сенсibilизация включает спонтанную патологическую активность, аномальную возбудимость, повышенную чувствительность к химическим раздражителям, повышенную чувствительность к термическим раздражителям, повышенную чувствительность к механическим раздражителям и любые их комбинации.

Таким образом, нарушение периферической сенсibilизации, либо путем уменьшения или предотвращения такой периферической сенсibilизации, либо путем уменьшения степени уже развившейся периферической сенсibilизации, может способствовать лечению нейропатической боли. Хотя настоящее изобретение не ограничивается одним механизмом действия, описанные в данном документе ингибиторы MNK могут нарушать периферическую сенсibilизацию.

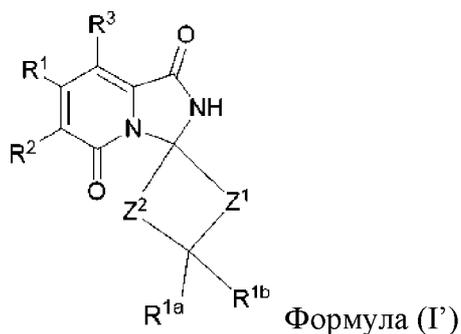
MNK фосфорилируют эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E) и факторы, которые связываются с AU-богатыми элементами в 3'-нетранслируемой области определенных мессенджерных РНК (мРНК). MNK представляют собой подсемейство киназ Ser/Thr, филогенетически рассматриваемых как Ca^{2+} /кальмодулин-зависимые киназы (CaMK). MNK активируются посредством фосфорилирования с помощью стимулируемого фактором роста Ras/регулируемого внеклеточным сигналом киназного пути и стресс-индуцированного пути p38.

Сенсibilизацию ноцицепторов можно блокировать путем ингибирования зависимой от активности трансляции мРНК посредством механистического воздействия на путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Путь МАРК передает сигнал эукариотическому комплексу фактора инициации трансляции (eIF) 4F для регулирования сенсibilизации ноцицепторов. См., например, WO2020237167. Сохраняется необходимость в дальнейшей разработке эффективных терапевтических средств для лечения нейропатической боли.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

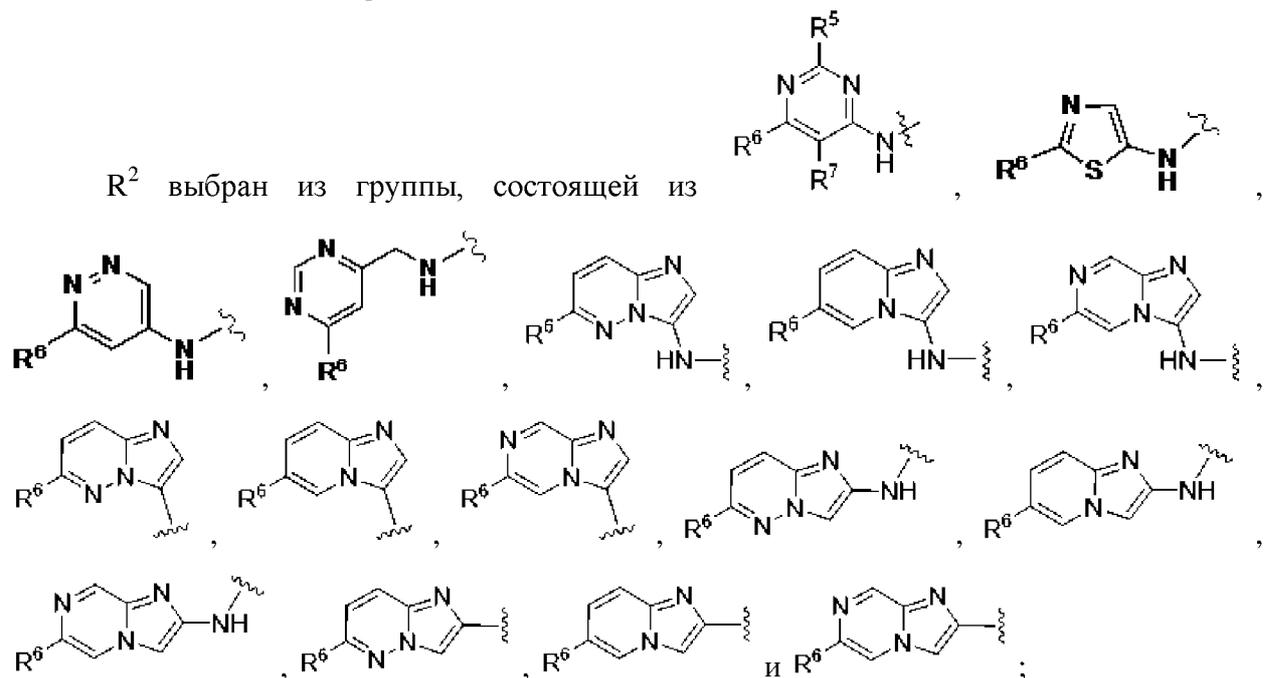
Настоящее изобретение направлено на низкомолекулярные ингибиторы MNK, включая ингибиторы MNK с периферическим ограничением, которые могут прерывать

путь МАРК, тем самым снижая сенсibilизацию ноцицепторов и достигая терапевтического эффекта при нейропатической боли. Таким образом, в одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение Формулы (I):



или его стереоизомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, пролекарства и комплексы, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксialкила, C_{3-7} разветвленного гидроксialкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидроксид и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксialкила:



R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксialкила, C_{3-7} разветвленного гидроксialкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидроксид и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксialкила:

R^{1a} и R^{1b} вместе образуют 3-7-членное кольцо, имеющее 0-2 гетероатома,

выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при этом 3-7-членное кольцо может быть дополнительно необязательно замещено одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из гало, оксо, C₁₋₆ алкила, R⁸, и -C(=O)OR⁹;

Z¹ и Z² независимо друг от друга представляют собой прямую связь или -{C(R^{4a})(R^{4b})_p-Y-; где p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, Y представляет собой прямую связь, -O- или -N(R⁸)-;

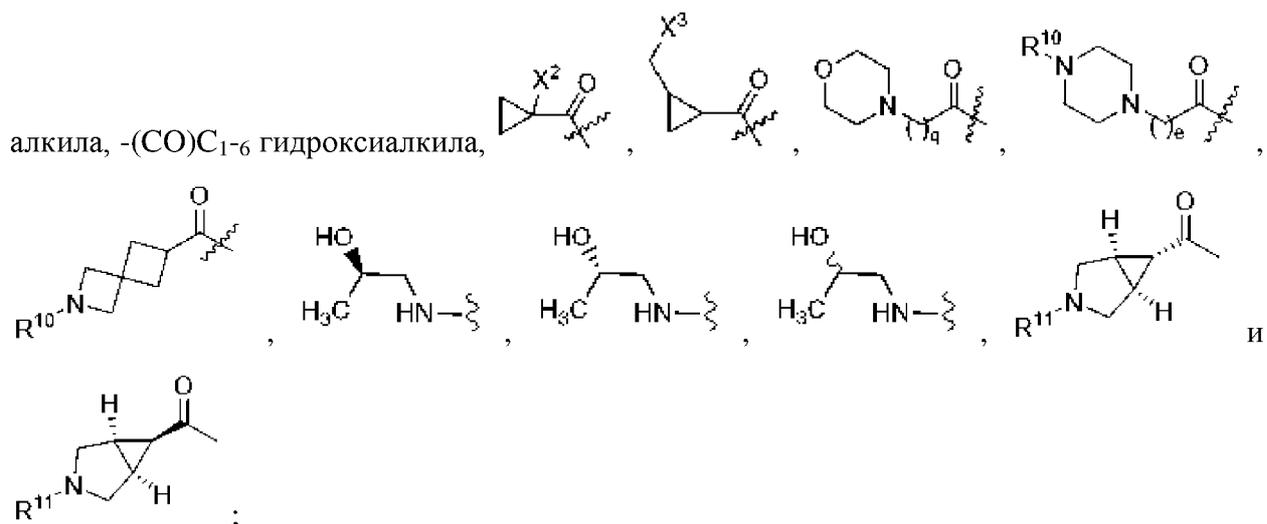
R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила); или два R^{4a} присоединены к двум соседним углеродам для образования прямой связи;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила);

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси и гидроксид:

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, NH₂, NHR^{6a}, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NHSO₂Me, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси и гидроксид;

R^{6a} выбран из группы состоящей из: -(CO)C₁₋₆ алкила, -(CO)C₃₋₇ разветвленного



q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

e равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидроксид, C₁₋₆ гидроксидалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксидалкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇

разветвленного алкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₃₋₇ разветвленного галоалкокси, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила), N(C₁₋₆ алкила)₂, C₁₋₅(COOH), C₁₋₆(NHSO₂Me);

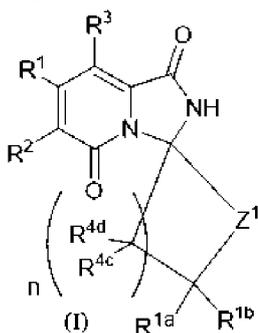
X³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₅ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₅ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидроксид, C₁₋₅ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, C₁₋₅ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, C₁₋₅ галогеналкокси, C₃₋₇ разветвленного галогеналкокси, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила), N(C₁₋₆ алкила)₂, COOH, C₁₋₅(COOH), NHSO₂Me, C₁₋₅(NHSO₂Me);

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси и гидроксид;

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси, CO(C₁₋₆-алкила), CO(C₃₋₇ разветвленного алкила), SO₂ (C₁₋₆ алкила) и SO₂(C_{3,7} разветвленного алкила);

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила и аралкила.

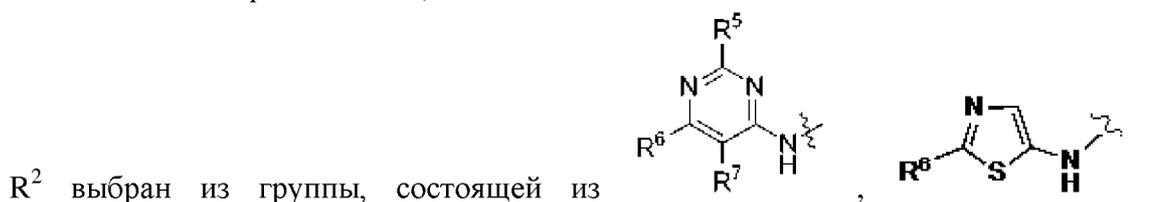
В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения ингибиторы MNK представляют собой новые пиридин-1,5-дионы формулы (I),

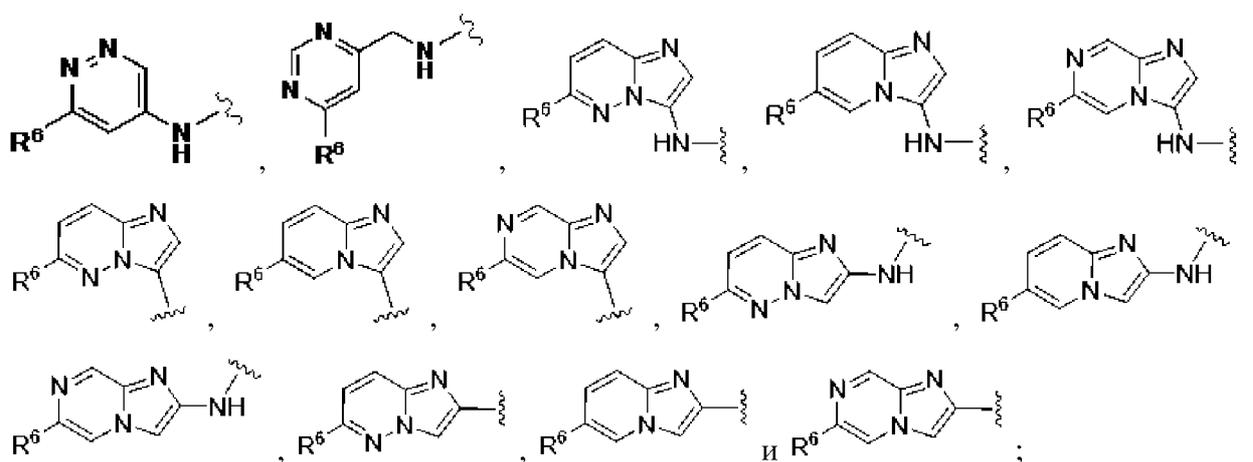


включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и комплексы, где:



R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, циано, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, гидроксид и C₃₋₆ циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ гидроксиалкила;





R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного гало геналкила, C₁₋₆ гидроксилалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксилалкила, циано, C₁₋₆. алкоксила, разветвленного C₃₋₇ алкокси, гидрокси и C₃₋₆ циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ гидроксилалкила:

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила);

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила);

R^{4c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксилалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксилалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила)

R^{4d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксилалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксилалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила);

R^{4e} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ разветвленный алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₇ разветвленный галогеналкил;

R^{4f} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-7} разветвленный алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} разветвленный галогеналкил;

R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 3-7-членное кольцо, которое необязательно содержит группу X^1 ;

X^1 выбран из группы, состоящей из CF_2 , $CHCO_2R^{12}$, O, NH, NR^8 и SO_2 ;

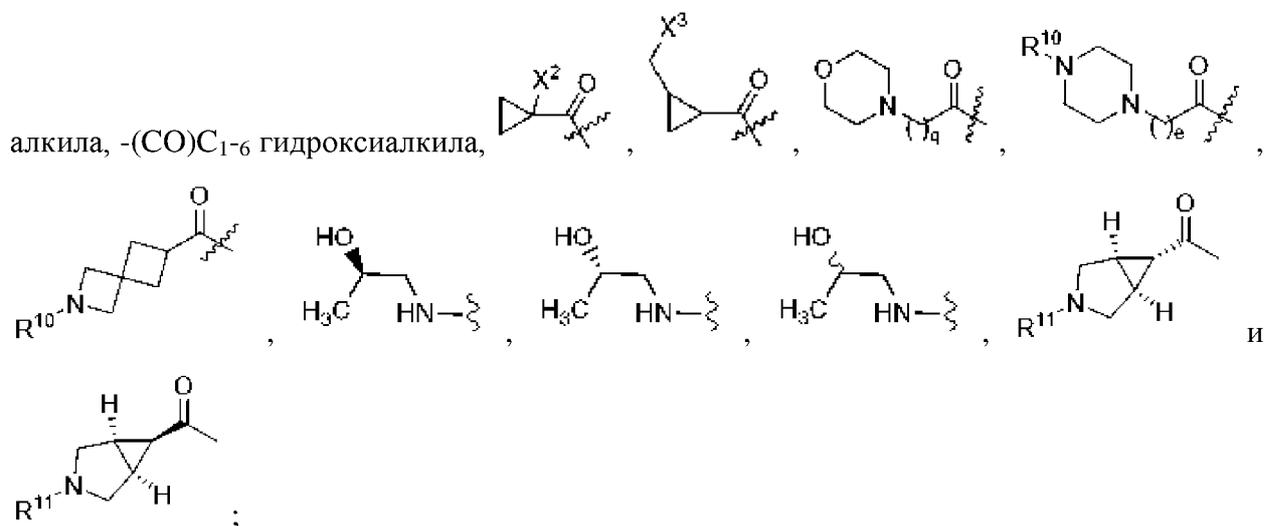
m равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2 или 3;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, NH_2 , NHR^{6a} , $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NHSO_2Me$, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^{6a} выбран из группы состоящей из: $-(CO)C_{1-6}$ алкила, $-(CO)C_{3-7}$ разветвленного



q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

e равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $C_{1-5}(COOH)$, $C_{1-6}(NHSO_2Me)$;

X^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-5} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-5} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-5} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-5} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $COOH$, $C_{1-5}(COOH)$, $NHSO_2Me$, $C_{1-5}(NHSO_2Me)$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси, CO(C₁₋₆-алкила), CO(C₃₋₇ разветвленного алкила), SO₂(C₁₋₆ алкила) и SO₂(C_{3,7} разветвленного алкила);

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси, CO(C₁₋₆ алкила), CO(C₃₋₇ разветвленного алкила), SO₂(C₁₋₆ алкила) и SO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R¹¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила;

R¹² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила;

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим:

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и эффективное количество одного или большего количества соединений по настоящему изобретению, включая соединения Формулы (I'), (I) или любую из подструктур.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения заболеваний, которые включают аберрантную активность MNK, включая, например, невропатическую боль, волчанку, боль, вызванную вирусной инфекцией, острый респираторный дистресс-синдром, связанный с Covid-19 (ARDS), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, болезнь Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения заболеваний, которые включают аберрантную активность MNK, включая, например, невропатическую боль, волчанку, боль, вызванную вирусной инфекцией, острый респираторный дистресс-синдром, связанный с Covid-19 (ARDS), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, болезнь Альцгеймера и синдром ломкой X-хромосомы, при этом указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и эффективное количество одного или большего количества соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с невропатической болью, волчанкой, болью, вызванной вирусной инфекцией, острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с Covid-19 (ARDS), неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, болезнью Альцгеймера, синдромом ломкой X-хромосомы и заболеваниями, связанными с аберрантной активностью MNK. Указанные способы включают введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения или предотвращения заболевания или патологических состояний, связанных с нейропатической болью, волчанкой, болью, вызванной вирусной инфекцией, острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с Covid-19 (ARDS), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, болезнью Альцгеймера, синдромом ломкой X-хромосомы и заболеваний, которые включают aberrантную активность MNK, при этом указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и эффективное количество одного или большего количества соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с aberrантной активностью MNK. Указанные способы включают введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения заболевания или патологических состояний, ассоциированных с aberrантной активностью MNK, при этом указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или большего количества соединений по настоящему изобретению и вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения ингибиторов MNK по настоящему изобретению.

Эти и другие объекты, признаки и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Все проценты, соотношения и пропорции в данном документе указаны по весу, если не указано иное. Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C), если не указано иное. Все цитируемые документы в соответствующей части включены в данный документ посредством ссылки; цитирование любого документа не должно рассматриваться как признание того, что он является предшествующим уровнем техники в отношении настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 представлена оценка соединений по шкале гримасы в соответствующем тесте после введения П-6.

На ФИГ. 2 представлено сравнение величины эффекта по шкале гримасы в соответствующем тесте после введения П-6.

На ФИГ. 3 представлены результаты теста CPP у мышей CIPN, получавших 4ET-03-053.

На ФИГ. 4 продемонстрировано, что введение OSM (10 и 50 нг/мл) увеличивает фосфорилирование eIF4E.

На ФИГ. 5 продемонстрирована обработка клеток hDRG препаратом 4ET-03-053 в указанных концентрациях в течение 30 минут.

На ФИГ. 6 продемонстрирована обработка клеток hDRG препаратом 4ЕТ-03-053 в присутствии OSM.

На ФИГ. 7 представлен Вестерн-блот анализ тканей от мышей, получавших 4ЕТ-03-053.

На ФИГ. 8 продемонстрирована оценка 4ЕТ-03-053 по шкале гримасы в соответствующем тесте на крысах OSM.

На ФИГ. 9 представлено сравнение величины эффекта при различных дозах 4ЕТ-03-053.

На ФИГ. 10 представлены концентрации 4ЕТ-03-053 в плазме крови после однократного внутривенного введения крысам в дозе 1 мг/кг.

На ФИГ. 11 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после однократного введения крысам в дозе 1 мг/кг (транспортное средство: 10%DMA/PG).

На ФИГ. 12 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после однократного перорального введения крысам в дозе 1 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 13 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после перорального введения крысам пятой дозы из пяти ежедневных доз по 1 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 14 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после однократного перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 15 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после перорального введения крысам пятой дозы из пяти ежедневных доз по 10 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 16 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после однократного перорального введения крысам в дозе 25 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 17 представлена кривая пероральной абсорбции 4ЕТ-03-053 после перорального введения крысам пятой дозы из пяти ежедневных доз по 25 мг/кг (носитель: 0,5% НРМС).

На ФИГ. 18 приведено среднее количество инфузий для самостоятельного внутривенного введения оксикодона («ОХУ»), 4ЕТ-03-053 («053») и солевого раствора, соответственно.

На ФИГ. 19 представлена хроматограмма в аналитическом масштабе для первого элюирующего пика (т.е. «Энатиомер 1 из 4ЕТ-01-027») при разделении рацемической смеси 4ЕТ-01-027 («rac-4ЕТ-01-027»).

На ФИГ. 20 представлена хроматограмма в аналитическом масштабе для первого элюирующего пика (т.е. «Энатиомер 2 из 4ЕТ-01-027») при разделении рацемической смеси 4ЕТ-01-027 («rac-4ЕТ-01-027»).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Спироциклические пиридин-1,5-дионы по настоящему изобретению способны лечить и предотвращать заболевания, ассоциированные с аберрантной активностью MNK, например, невропатическую боль, волчанку, боль, вызванную вирусной инфекцией,

острый респираторный дистресс-синдром, связанный с Covid-19 (ARDS), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, болезнь Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы. Было обнаружено, что MNK играет ключевую роль в передаче болевого сигнала. Таким образом, MNK является потенциальной мишенью для лечения заболеваний, связанных с болью, включая нейропатическую боль, а также волчанки, боли, вызванной вирусными инфекциями, острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID19 (ARDS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы.

В тексте описания, где композиции описаны как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные компоненты, или где процессы описаны как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные этапы процесса, предполагается, что композиции по настоящему изобретению также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов, и что процессы по настоящему изобретению также состоят по существу из или состоят из изложенных этапов обработки.

В заявке, где указано, что элемент или компонент включен и/или выбран из перечня перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или большего количества перечисленных элементов или компонентов.

Применение единственного числа в данном документе включает множественное число (и наоборот), если специально не указано иное. Кроме того, если термин «около» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное.

Следует понимать, что порядок этапов или порядок проведения определенных действий являются несущественными до тех пор, пока настоящее изобретение остается применимым. Кроме того, два или большее количество этапов или действий можно проводить одновременно.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В контексте данного документа термин «MNK» означает киназы, взаимодействующие с митоген-активируемыми протеин-(MAP) киназами (МАРК).

В контексте данного документа термин «галоген» означает хлор, бром, фтор и йод.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин «алкил» и/или «алифатический», применяемый отдельно или как часть группы заместителей, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 1 до 20 атомов углерода или любое число в этом диапазоне, например, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Обозначенные числа атомов углерода (например, C₁₋₆) независимо относятся к числу атомов углерода в алкильном элементе или к алкильной части более крупного алкилсодержащего заместителя. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, *изо*-пропил, n-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил и тому

подобное. Алкильные группы могут быть необязательно замещенными. Неограничивающие примеры замещенных алкильных групп включают гидроксиметил, хлорметил, трифторметил, аминометил, 1-хлорэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дифторэтил, 3-карбокситпропил и тому подобное. В группах заместителей с множеством алкильных групп, таких как $(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ амино, алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин «гидроксиалкил», применяемый отдельно или как часть группы заместителей, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 1 до 20 атомов углерода или любое число в этом диапазоне, например, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода, которые также содержат гидроксильный заместитель. Обозначенные числа атомов углерода (например, C_{1-6}) независимо относятся к числу атомов углерода в алкильном элементе или к алкильной части более крупного алкилсодержащего заместителя. Неограничивающие примеры гидроксиалкильных групп включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидрокси-*n*-пропил, гидрокси-*изо*-пропил, гидрокси-*n*-бутил, гидрокси-*втор*-бутил, гидрокси-*изо*-бутил и тому подобное. Гидроксиалкильные группы могут быть необязательно замещенными. В группах заместителей с множеством алкильных групп, таких как $(C_{2-6} \text{ гидроксиалкил})_2$ амино, гидроксиалкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

В контексте данного документа термин «алкенил» и «алкинильная» группы, применяемый отдельно или как часть группы заместителей, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим 2 или большее количество атомов углерода, предпочтительно от 2 до 20, при этом алкенильная цепь имеет по меньшей мере одну двойную связь в цепи, а алкинильная цепь имеет по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Алкенильные и алкинильные группы могут быть необязательно замещенными. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, 3-пропенил, 1-пропенил (*также* 2-метилэтенил), изопропенил (*также* 2-метилэтен-2-ил), бутен-4-ил и тому подобное. Неограничивающие примеры замещенных алкенильных групп включают 2-хлорэтенил (*также* 2-хлорвинил), 4-гидроксибутен-1-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ил и тому подобное. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают этинил, проп-2-инил (*также* пропаргил), пропин-1-ил и 2-метил-гекс-4-ин-1-ил. Неограничивающие примеры замещенных алкинильных групп включают 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инил, 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ил, 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инил и тому подобное.

В контексте данного документа термин «циклоалкил», применяемый отдельно или как часть другой группы, относится к неароматическому углеродсодержащему кольцу, включающему циклизованные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, например, имеющему от 3 до 14 атомов углерода в кольце, предпочтительно от 3 до 7 или от 3 до 6 атомов углерода в кольце или даже от 3 до 4 атомов углерода в кольце и необязательно содержит одну или большее количество (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных

связей. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими (например, циклогексил) или полициклическими (например, содержащими слитые, мостиковые и/или спирокольцевые системы), в которых атомы углерода расположены внутри или снаружи кольцевой системы. Любое подходящее положение кольца циклоалкильной группы может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Циклоалкильные кольца могут быть необязательно замещены. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают: циклопропил, 2-метилциклопропил, циклопропенил, циклобутил, 2,3-дигидроксициклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктанил, декалинил, 2,5-диметилциклопентил, 3,5-дихлорциклогексил, 4-гидроксициклогексил, 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил, октагидропенталенил, октагидро-1*H*-инденил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-инден-4-ил, декагидроазуленил; бицикло[6.2.0]деканил, декагидронафталинил и додекагидро-1*H*-флуоренил. Термин «циклоалкил» также включает карбоциклические кольца, которые представляют собой бициклические углеводородные кольца, неограничивающие примеры которых включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

Предполагается, что «галогеналкил» включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющие определенное количество атомов углерода, замещенных 1 или большим количеством галогенов. Галогеналкильные группы включают пергалогеналкильные группы, в которых все атомы водорода алкильной группы заменены галогенами (например, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$). Галогеналкильные группы необязательно могут быть замещены одним или большим количеством заместителей помимо галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, помимо прочего, фторметильные, дихлорэтильные, трифторметильные, трихлорметильные, пентафторэтильные и пентахлорэтильные группы.

Термин «алкокси» относится к группе -О-алкил, где алкильная группа имеет значения, определенные выше. Алкоксигруппы необязательно могут быть замещены. Термин $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклический $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкокси относится к кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода и по меньшей мере один атом кислорода (например, тетрагидрофуран, тетрагидро-2*H*-пиран). $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклические алкоксигруппы необязательно могут быть замещены.

Термин «арил», применяемый отдельно или как часть другой группы, определяется в данном документе как ненасыщенное ароматическое моноциклическое кольцо из 6 атомов углерода или ненасыщенное ароматическое полициклическое кольцо, состоящее из 10-14 углеродных членов. Арильные кольца могут представлять собой, например, фенильное или нафтильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним или большим количеством фрагментов, способных заменять один или большее количество атомов водорода. Неограничивающие примеры арильных групп включают: фенил, нафтилен-1-ил, нафтилен-2-ил, 4-фторфенил, 2-гидроксифенил, 3-метилфенил, 2-амино-4-

фторфенил, 2-(*N,N*-диэтиламино)фенил, 2-цианофенил, 2,6-ди-*трет*-бутилфенил, 3-метоксифенил, 8-гидроксинафтилен-2-ил, 4,5-диметоксинафтилен-1-ил и 6-цианонафтилен-1-ил. Арильные группы также включают, например, фенильные или нафтильные кольца, слитые с одним или большим количеством насыщенных или частично насыщенных углеродных колец (например, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил, инданил), которые могут быть замещены у одного или большего количества атомов углерода ароматического и/или насыщенного или частично насыщенного кольца.

Термин «арилалкил» или «аралкил» относится к группе -алкил-арил, где алкильная и арильная группы имеют значения, как определено в данном документе. Аралкильные группы по настоящему изобретению необязательно замещены. Примеры арилалкильных групп включают, например, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил, флуоренилметил и тому подобное.

Термины «гетероциклический», и/или «гетероцикл», и/или «гетероцилил», независимо от того, применяются ли они отдельно или как часть другой группы, определяются в данном документе как одно или большее количество колец, имеющих от 3 до 20 атомов, при этом по меньшей мере один атом в по меньшей мере одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом, кроме того, кольцо, которое включает гетероатом, является неароматическим. В гетероциклических группах, которые включают 2 или большее количество слитых колец, негетероатомное кольцо может представлять собой арил (например, индолинил, тетрагидрохинолинил, хроманил). Типичные гетероциклические группы имеют от 3 до 14 кольцевых атомов, из которых от 1 до 5 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или большее количество атомов N или S в гетероциклической группе могут быть окислены. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещенными.

Неограничивающие примеры гетероциклических элементов, имеющих одно кольцо, включают: диазиринил, азиридилил, уразолил, азетидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолинил оксатиазолидинонил, оксазолидинонил, гидантоинил, тетрагидрофуранил, пирролил, инил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидин-2-онил (валеролактам), 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепинил, 2,3-дигидро-1*H*-индол и 1,2,3,4-тетрагидро-хинолин. Неограничивающие примеры гетероциклических элементов, имеющих 2 или большее количество колец, включают: гексагидро-1*H*-пирролизинил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-бензо[d]имидазол, 3а,4,5,6, 7,7а-гексагидро-1*H*-индолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, хроманил, изохроманил, индолинил, изоиндолинил и декагидро-1*H*-циклоокта[b]пирролил.

Термин «гетероарил», независимо от того, применяются ли он отдельно или как часть другой группы, определяются в данном документе как одно или большее количество колец, имеющих от 5 до 20 атомов, при этом по меньшей мере один атом в по меньшей

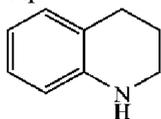
мере одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом, кроме того, кольцо, которое включает гетероатом, является неароматическим. В гетероарильных группах, которые включают 2 или большее количество слитых колец, негетероатомное кольцо может представлять собой карбоцикл (например, 6,7-дигидро-5*H*-циклопентапиримидин) или арил (например, бензофуранил, бензотиофенил, индолил). Типичные гетероарильные группы имеют от 5 до 14 кольцевых атомов и содержат от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или большее количество атомов N или S в гетероарильной группе могут быть окислены. Гетероарильные группы могут быть замещенными. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих одно кольцо, включают: 1,2,3,4-тетразолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,4]триазолил, триазинил, тиазолил, 1*H*-имидазолил, оксазолил, фуранил, тиофенил, пиримидинил, 2-фенилпиримидинил, пиридинил, 3-метилпиридинил и 4-диметиламинопиридинил. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих 2 или большее количество слитых колец, включают: бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтриазолил, бензтриазолил, циннолинил, нафтиридинил, фенантридинил, 7*H*-пуринил, 9*H*-пуринил, 6-амино-9*H*-пуринил, 5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидинил, 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, 2-фенилбензо[*d*]тиазолил, 1*H*-индолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1-*H*-индолил, хиноксалинил, 5-метилхиноксалинил, хиназолинил, хинолинил, 8-гидроксихинолинил и изохинолинил.

Одним неограничивающим примером гетероарильной группы, как описано выше, является C₁-C₅ гетероарил, который имеет от 1 до 5 атомов углерода в кольце и по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом, который представляет собой гетероатом (предпочтительно от 1 до 4 дополнительных кольцевых атомов, которые являются гетероатомами) независимо выбран из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Примеры C₁-C₅ гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, триазинил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, имидазол-1-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-имидазол-4-ил, изоксазолин-5-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил.

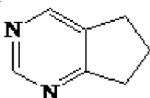
Если не указано иное, когда два заместителя вместе образуют кольцо с определенным числом атомов в кольце (например, R² и R³, взятые вместе с азотом (N), к которому они присоединены, образуют кольцо, содержащее от 3 до 7 членов в кольце), кольцо может иметь атомы углерода и необязательно один или большее количество (например, от 1 до 3) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным и может быть необязательно замещено.

Для целей настоящего изобретения слитые кольцевые элементы, а также спироциклические кольца, бициклические кольца и тому подобное, которые содержат один гетероатом, будут рассматриваться как принадлежащие к циклическому семейству, соответствующему кольцу, содержащему гетероатом. Например, 1,2,3,4-

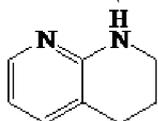
тетрагидрохинолин, имеющий формулу:



для целей настоящего изобретения считается гетероциклическим элементом. 6,7-Дигидро-5*H*-циклопентапиримидин формулы:



для целей настоящего изобретения считается гетероарильным элементом. Когда слитый кольцевой элемент содержит гетероатомы как в насыщенном, так и в арильном кольце, арильное кольцо будет преобладать и определять тип категории, к которой отнесено кольцо. Например, 1,2,3,4-тетрагидро-[1,8]нафтиридин, имеющий формулу:



для целей настоящего изобретения считается гетероарильным элементом.

Всякий раз, когда термин или любой из его префиксных корней появляется в названии заместителя, это название следует интерпретировать как включающее указанные в данном документе ограничения. Например, всякий раз, когда термин «алкил» или «арил» или любой из их префиксных корней появляется в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), это название следует интерпретировать как включающее те ограничения, которые приведены выше для «алкила» и «арила».

Термин «замещенный» применяется во всей спецификации. Термин «замещенный» в данном документе означает ациклическое или циклическое соединение, в котором один или большее количество атомов водорода замещены заместителем или несколькими (например, от 1 до 10) заместителями, как определено в данном документе ниже. Заместители способны замещать один или два атома водорода одного элемента одновременно. Кроме того, эти заместители могут заменять два атома водорода на двух соседних атомах углерода с образованием указанного заместителя, нового фрагмента или элемента. Например, замещенный элемент, который требует замены одного атома водорода, включает галоген, гидроксил и тому подобное. Замена двух атомов водорода включает карбонил, оксимино и тому подобное. Замена двух атомов водорода на соседние атомы углерода включает эпоксидную смолу и тому подобное. Термин «замещенный» применяется в настоящем описании для обозначения того, что элемент может иметь один или большее количество атомов водорода, замененных заместителем. Когда элемент описывается как «замещенный», любое количество атомов водорода может быть заменено. Например, дифторметил представляет собой замещенный C₁ алкил; трифторметил представляет собой замещенный C₁ алкил; 4-гидроксифенил представляет собой замещенное ароматическое кольцо; (N, N-диметил-5-амино)октанил представляет собой замещенный C₈ алкил; 3-гуанидинопропил представляет собой замещенный C₃

алкил; и 2-карбоксопиридинил представляет собой замещенный гетероарил.

Переменные группы, определенные в данном документе, *например*, алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, алкокси, арилокси, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы, определенные в данном документе, независимо от того, применяются ли они отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены. Будут указаны необязательно замещенные группы.

Ниже приведены неограничивающие примеры заместителей, которые могут замещать атомы водорода в фрагменте: галоген (хлор (Cl), бром (Br), фтор (F) и йод (I)), -CN, -NO₂, оксо (=O), -OR^x, -SR^x, -N(R^x)₂, -NR^xC(O)R^x, -SO₂R^x, -SO₂OR^x, -SO₂N(R^x)₂, -C(O)R^x, -C(O)OR^x, -C(O)N(R^x)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₃₋₁₄ циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, где каждая из алкильных, галогеналкильных, алкенильных, алкинильных, алкокси, циклоалкильных, арильных, гетероциклических и гетероарильных групп необязательно замещена 1-10 (например, 1-6 или 1-4) группами, выбранными независимо из галогена, -CN, -NO₂, оксо и R^x; где R^x в каждом случае независимо представляет собой водород, -OR^{x+1}, -SR^{x+1}, -C(O)R^{x+1}, -C(O)OR^{x+1}, -C(O)N(R^{x+1})₂, -SO₂R^{x+1}, -S(O)₂OR^{x+1}, -N(R^{x+1})₂, -NR^{x+1}C(O)R^{x+1}, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, циклоалкил (*например*, C₃₋₆ циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или два элемента R^x вместе с атомом(ами), с которым они связаны, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, при этом указанный карбоцикл или гетероцикл имеет от 3 до 7 кольцевых атомов; где R^{x+1} в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, циклоалкил (*например*, C₃₋₆ циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или два элемента R^{x+1} вместе с атомом(ами), с которым они связаны, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, при этом указанный карбоцикл или гетероцикл предпочтительно имеет от 3 до 7 кольцевых атомов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заместители выбраны из

- i) -OR^{x+2}; например, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;
- ii) -C(O)R^{x+2}; например, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -C(O)OR^{x+2}; например, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) -C(O)N(R^{x+2})₂; например, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;
- v) -N(R^{x+2})₂; например, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);
- vi) галогена, -F, -Cl, -Br и -I;
- vii) -CH_eX_g; где X представляет собой галоген, m составляет от 0 до 2, e+g = 3; например, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ или -CBr₃;
- SO₂R^{x+2}; например, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;
- C₁-C₆ линейного, разветвленного или циклического алкила;
- циано
- нитро;
- N(R^{x+2})C(O)R^{x+2};

оксо (=O);
гетероцикла; и
гетероарила.

где каждый R^{x+2} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный C_1-C_4 линейный или разветвленный алкил) или необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил (например, необязательно замещенный C_3-C_4 циклоалкил); или два элемента R^{x+2} могут быть взяты вместе для образования кольца, включающего 3-7 кольцевых атомов. В определенных аспектах каждый R^{x+2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный галогеном или C_3-C_6 циклоалкилом или C_3-C_6 циклоалкилом.

В различных местах настоящего описания заместители соединения описаны в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что описание включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин « C_{1-6} алкил» специально предназначен для отдельного охвата $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5$ и C_5-C_6 алкила.

Для целей настоящего описания термины «соединение», «аналог» и «состав вещества» одинаково хорошо подходят для ингибиторов MNK, описанных в данном документе, включая все энантиомерные формы, диастереомерные формы, соли и т.п., а также термины «соединение», «аналог» и «состав вещества» используются взаимозаменяемо в настоящем описании.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать асимметричный атом (также называемый хиральным центром), а некоторые из соединений могут содержать один или большее количество асимметричных атомов или центров, которые, таким образом, могут давать начало оптическим изомерам (энантиомерам) и диастереомерам. Настоящее изобретение и соединения, описанные в данном документе, включают такие энантиомеры и диастереомеры, а также рацемические и разрешенные, энантиомерно чистые стереоизомеры R и S, а также другие смеси стереоизомеров R и S и их фармацевтически приемлемые соли. Оптические изомеры могут быть получены в чистом виде с помощью стандартных процедур, известных специалистам в данной области техники, которые включают, помимо прочего, образование диастереомерной соли, кинетическое разрешение и асимметрический синтез. Настоящее изобретение также охватывает цис- и транс-изомеры соединений, содержащих алкенильные фрагменты (например, алкены и имины). Также понятно, что настоящее изобретение охватывает все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистой форме с помощью стандартных процедур разделения, известных специалистам в данной области техники, и включают, помимо прочего, колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению,

которые могут иметь кислотную часть, могут быть образованы с использованием органических и неорганических оснований. Рассматриваются как моно-, так и полианионные соли, в зависимости от количества кислотных атомов водорода, доступных для депротонирования. Подходящие соли, образованные с основаниями, включают соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния; соли аммиака и соли органических аминов, например, те, которые образуются с морфолином, тиоморфолином, пиперидином, пирролидином, моно-, ди- или три-низшим алкиламином (например, этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин) или моно-, ди- или тригидрокси-низшим алкиламином (например, моно-, ди- или триэтаноламин). Конкретные неограничивающие примеры неорганических оснований включают NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaN_2PO_4 , Na_2HPO_4 и Na_3PO_4 . Также могут образовываться внутренние соли. Аналогичным образом, когда описанное в данном документе соединение содержит основную часть, соли могут быть образованы с использованием органических и неорганических кислот. Например, соли могут быть получены из следующих кислот: уксусная, пропионовая, молочная, бензенсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, винная, янтарная, дихлоруксусная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, гиппуровая, гидробромная, хлористоводородная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, малоновая, манделовая, метансульфоновая, муциновая, нафталинсульфоновая, азотная, щавелевая, памоиновая, пантотеновая, фосфорная, фталевая, пропионовая, янтарная, серная, винная, толуолсульфоновая и камфорсульфоновая, а также других известных фармацевтически приемлемых кислот.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей или в любой формуле, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае (например, в $\text{N}(\text{R}^{x+1})_2$, каждый R^{x+1} может быть одним и тем же элементом или отличаться от другого). Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» и «воздействие» относятся к частичному или полному облегчению, подавлению, улучшению и/или ослаблению патологического состояния, от которого предположительно страдает пациент.

В контексте данного документа термины «терапевтически эффективная» и «эффективная доза» относятся к веществу или количеству, которое вызывает желаемую биологическую активность или эффект.

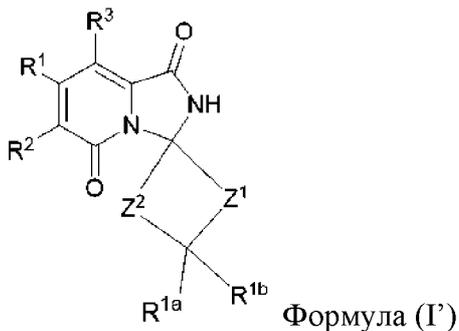
Если не указано иное, термины «субъект» или «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и приматы, не являющиеся людьми, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, собаки, кошки, крысы, мыши и другие животные. Соответственно, в контексте данного документа термин «субъект» или «пациент», означает любого пациента-млекопитающего или субъекта, которому можно вводить соединения по настоящему изобретению. В

типовом варианте осуществления настоящего изобретения для выявления пациентов-субъектов, подлежащих лечению согласно способам настоящего изобретения, используются общепринятые методы скрининга для определения факторов риска, ассоциированных с целевым или предполагаемым заболеванием или патологическим состоянием, или для определения статуса существующего заболевания или патологическим состоянием у субъекта. Эти методы скрининга включают, например, традиционные обследования для определения факторов риска, которые могут быть ассоциированы с целевым или предполагаемым заболеванием или патологическим состоянием. Эти и другие рутинные методы позволяют клиницисту отбирать пациентов, нуждающихся в терапии с применением способов и соединений по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин «пациент» или «субъект» относится к животному, включая млекопитающих (например, человека). Способы, описанные в данном документе, могут быть применимы как для лечения человека, так и в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека. Другие субъекты включают млекопитающих, которые плохо переносят опиоиды или которые являются обычными домашними или одомашненными животными, например, собаки, кошки и лошади.

Ингибиторы MNK

Ингибиторы MNK по настоящему изобретению представляют собой пиридин-1,5-дионы, имеющие формулу (I'):



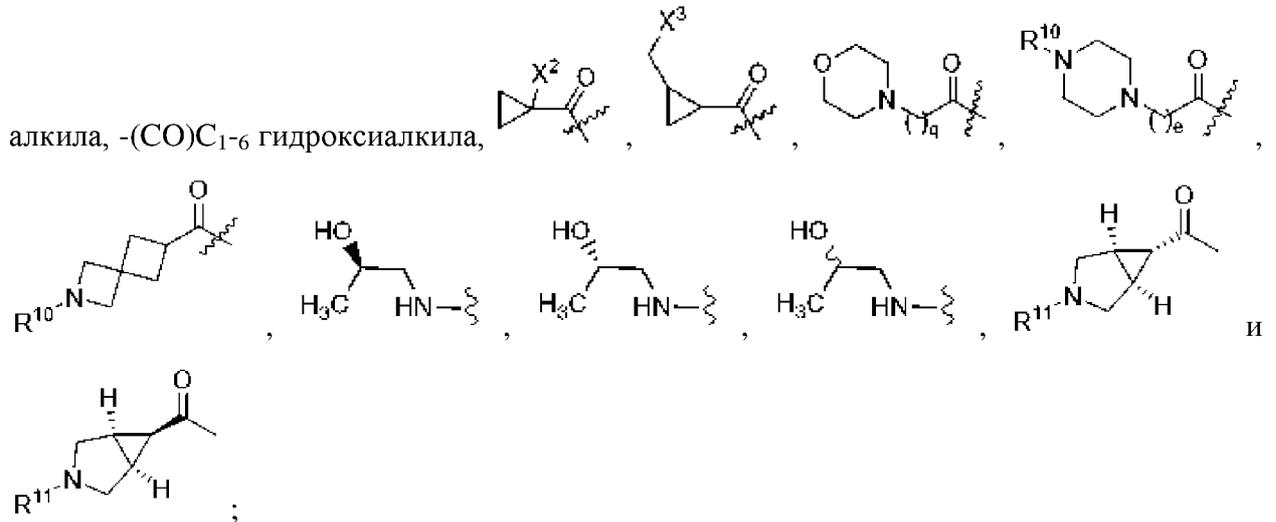
или их стереоизомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемую соль, пролекарства и комплексы, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксилалкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидрокси и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксилалкила:

разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, NH_2 , NHR^{6a} , $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NHSO_2Me$, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^{6a} выбран из группы состоящей из: $-(CO)C_{1-6}$ алкила, $-(CO)C_{3-7}$ разветвленного



q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

e равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-6} гидроксидалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксидалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $C_{1-5}(COOH)$, $C_{1-6}(NHSO_2Me)$;

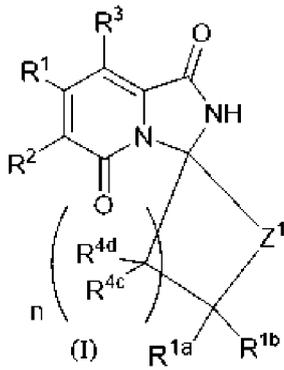
X^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-5} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-5} гидроксидалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксидалкила, C_{1-5} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-5} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $COOH$, $C_{1-5}(COOH)$, $NHSO_2Me$, $C_{1-5}(NHSO_2Me)$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

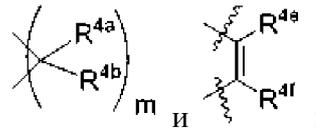
R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксидалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксидалкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси, $CO(C_{1-6}$ -алкила), $CO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $SO_2(C_{1-6}$ алкила) и $SO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила и аралкила.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, проявляющее ингибирование MNK, имеет следующую структуру, представленную Формулой (I):

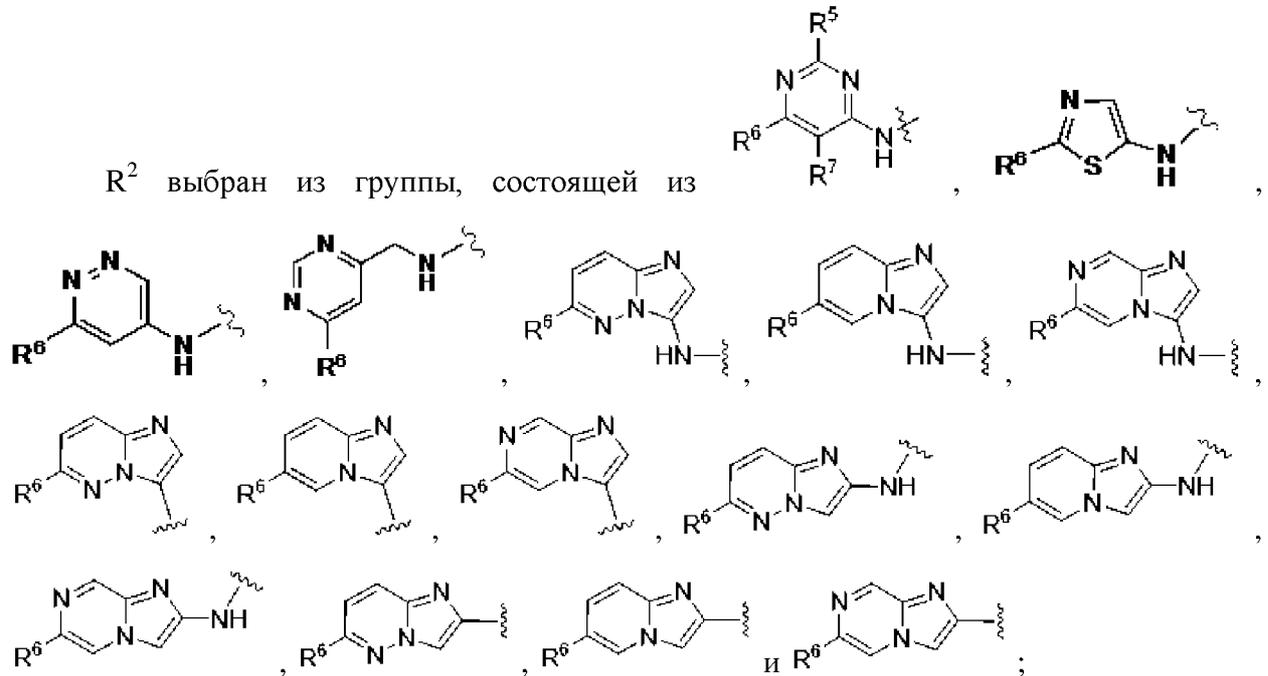


включая его гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры и комплексы, где:



Z^1 выбран из группы, состоящей из

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксилалкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидрокси и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксилалкила:



R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксилалкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидрокси и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксилалкила:

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHCO(C_{3-7}$ циклоалкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила), $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ циклоалкила);

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHCO(C_{3-7}$ циклоалкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила), $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ циклоалкила);

R^{4c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксидалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксидалкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHCO(C_{3-7}$ циклоалкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила), $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ циклоалкила);

R^{4d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксидалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксидалкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHCO(C_{3-7}$ циклоалкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила), $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ циклоалкила);

R^{4e} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-7} разветвленный алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} разветвленный галогеналкил;

R^{4f} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-7} разветвленный алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} разветвленный галогеналкил;

R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 3-7-членное кольцо, которое необязательно содержит группу X^1 , образующую часть кольца;

X^1 выбран из группы, состоящей из $-C(F)_2-$, $-CH(CO_2R^{12})-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(R^8)-$ и $d-S(=O)_2-$;

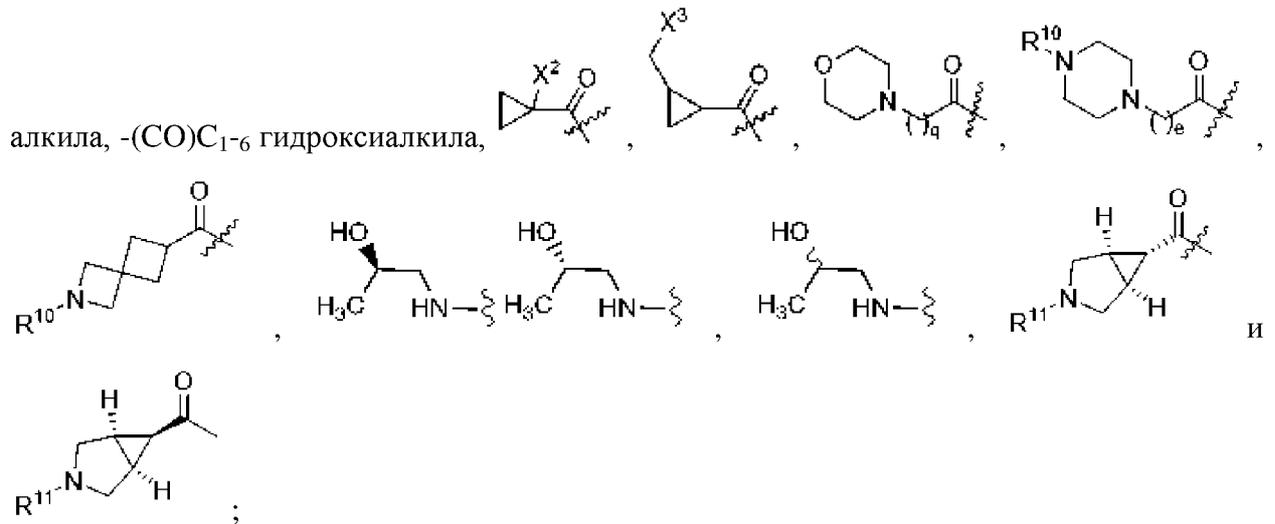
m равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2 или 3;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, NH_2 , NHR^{6a} , $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NHSO_2Me$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид;

R^{6a} выбран из группы состоящей из: $-(CO)C_{1-6}$ алкила, $-(CO)C_{3-7}$ разветвленного



q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

e равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидрокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $C_{1-5}(COOH)$, $C_{1-6}(NHSO_2Me)$;

X^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-5} галогеналкила, гидрокси, C_{1-5} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-5} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-5} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галоалкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $COOH$, $C_{1-5}(COOH)$, $NHSO_2Me$, $C_{1-5}(NHSO_2Me)$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидрокси;

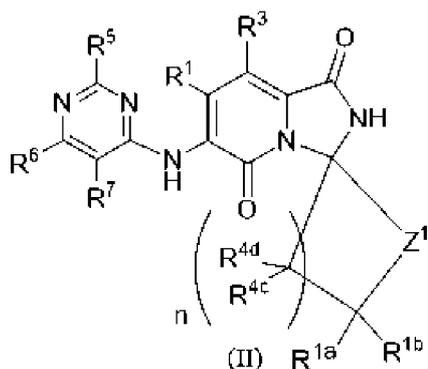
R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси, $CO(C_{1-6}$ -алкила), $CO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $SO_2(C_{1-6}$ алкила) и $SO_2(C_{3,7}$ разветвленного алкила);

R^{10} выбран группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси, $CO(C_{1-6}$ алкила), $CO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $SO_2(C_{1-6}$ алкила) и $SO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила).

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

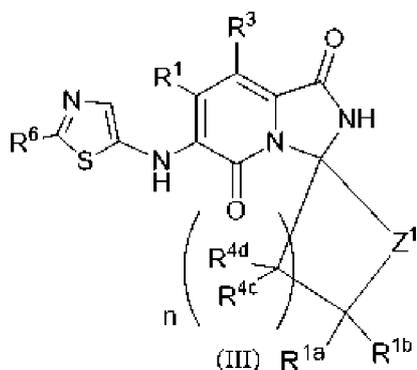
R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (II):



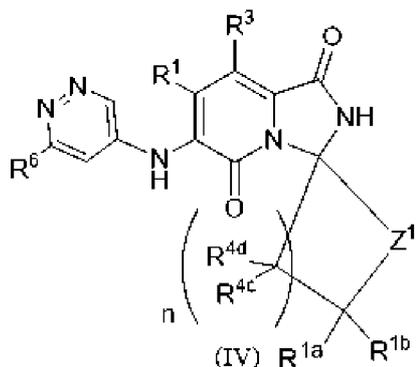
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , n , Z^1 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (III):



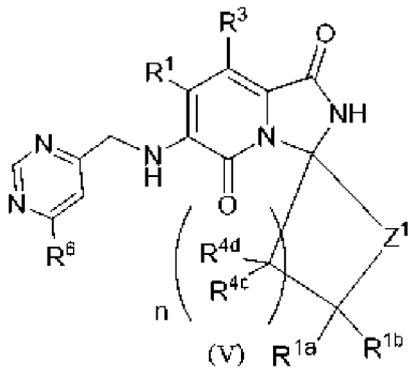
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , n , Z^1 и R^6 являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (IV):



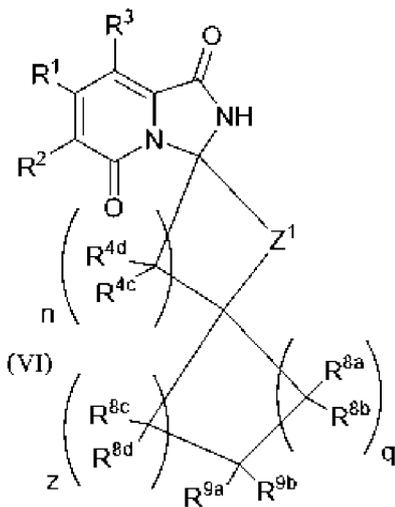
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , n , Z^1 и R^6 являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (V):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , n , Z^1 и R^6 являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (VI):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы, где:

R^1 , R^2 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , p и Z^1 являются такими, как определено в данном документе.

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксильного алкила, C_{3-7} разветвленного гидроксильного алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксильного алкила, C_{3-7} разветвленного гидроксильного алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{9a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкоксила и C₃₋₇ разветвленного алкокси;

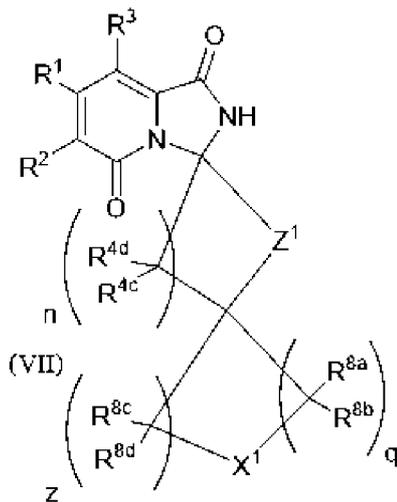
R^{9b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкоксила и C₃₋₇ разветвленного алкокси;

R^{9a} и R^{9b} вместе образуют необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

q равен 1, 2 или 3; и

z равен 0, 1 или 2.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (VII):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы, где:

R¹, R², R³, R^{4d}, R^{4c}, Z¹, X¹ и n являются такими, как определено в данном документе.

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного

галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила); R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

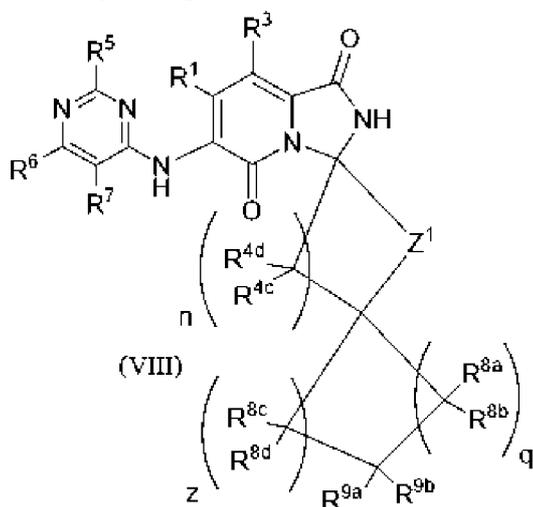
R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

q равен 1, 2 или 3; и

z равен 0, 1 или 2.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (VIII):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы, где:

R¹, R³, R^{4d}, R^{4c}, Z¹, R⁵, R⁶, R⁷ и p являются такими, как определено в данном документе.

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆

алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

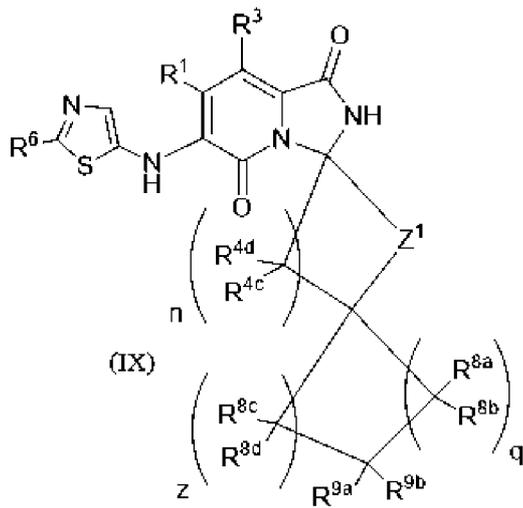
R^{9a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{9b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

q равен 1, 2 или 3; и

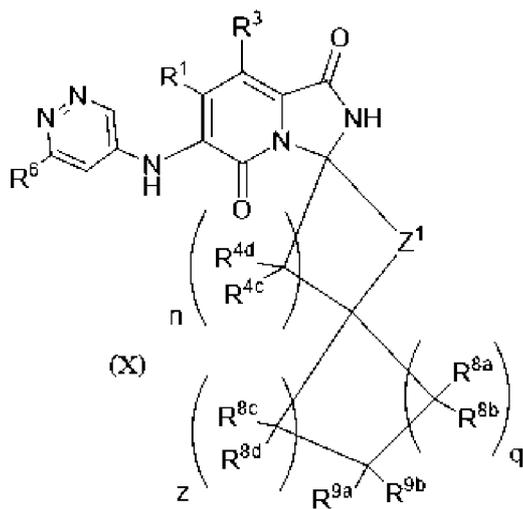
z равен 0, 1 или 2.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (IX):



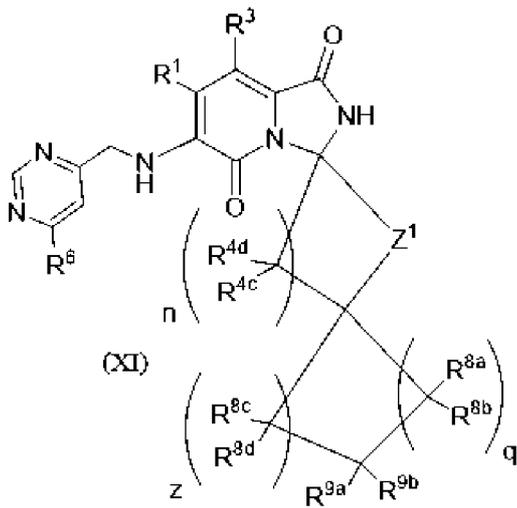
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры и комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (X):



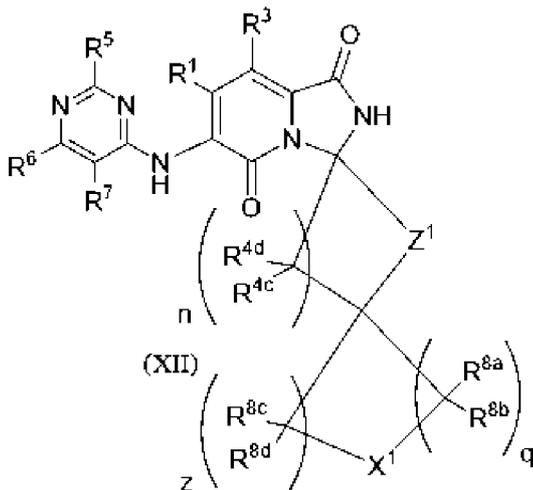
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XI):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры и комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XII):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы, где:

R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^5 , R^6 , R^7 , X^1 и n являются такими, как определено в данном документе.

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного

алкила), $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $\text{NHSO}_2(\text{C}_{3-7}$ разветвленного алкила);

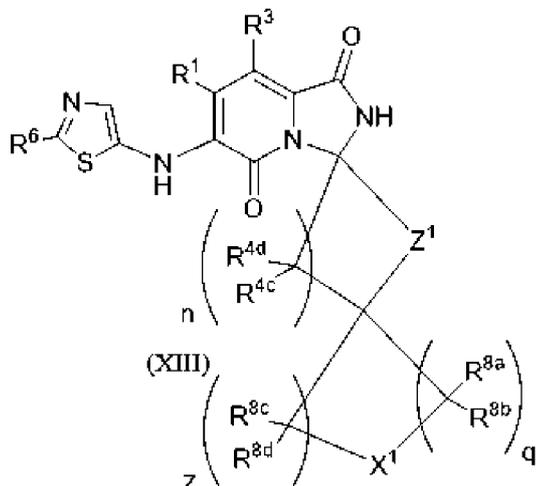
R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $\text{NHCO}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $\text{NHCO}(\text{C}_{3-7}$ разветвленного алкила), $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $\text{NHSO}_2(\text{C}_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $\text{NHCO}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $\text{NHCO}(\text{C}_{3-7}$ разветвленного алкила), $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $\text{NHSO}_2(\text{C}_{3-7}$ разветвленного алкила);

q равен 1, 2 или 3; и

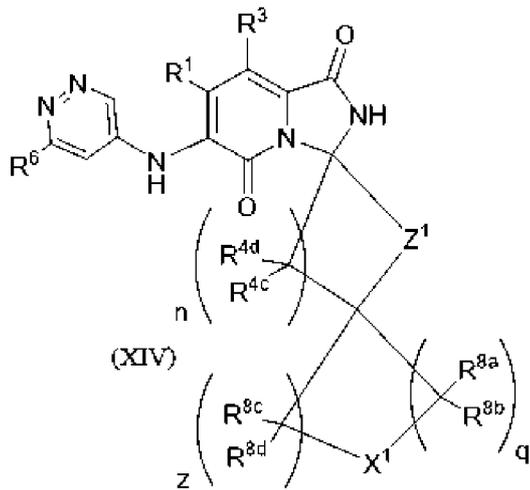
z равен 0, 1 или 2.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XIII):



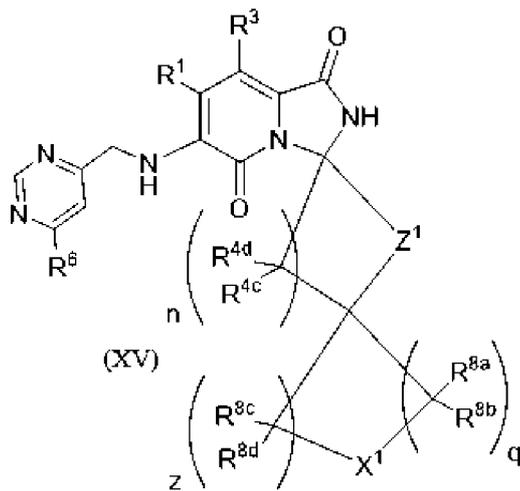
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XIV):



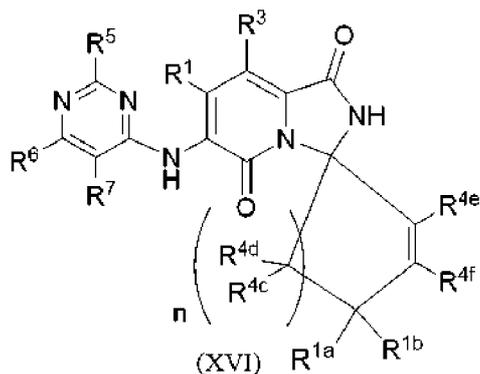
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XV):



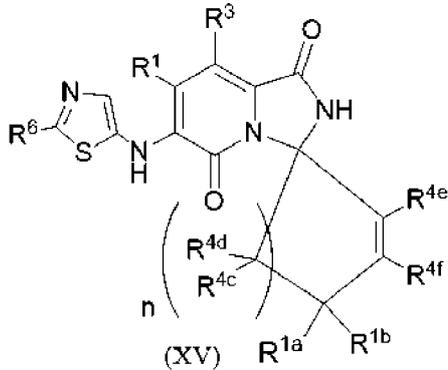
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , Z^1 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XVI):



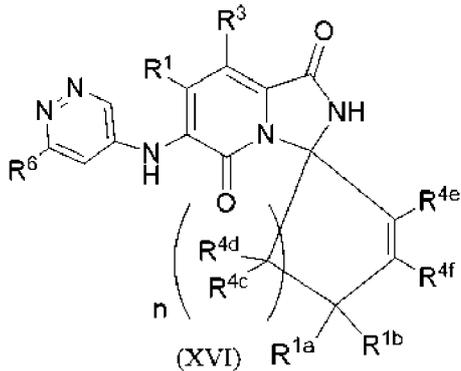
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , R^6 , R^7 и n являются такими, как определено в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XV):



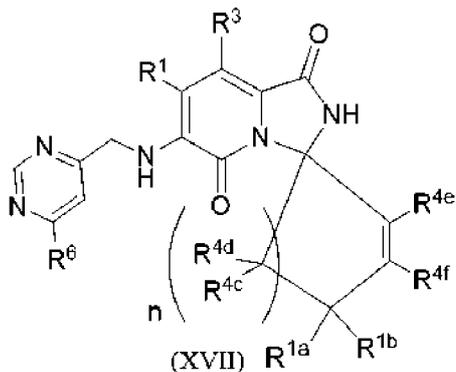
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 и n являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XVI):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 и n являются такими, как определено в данном документе.

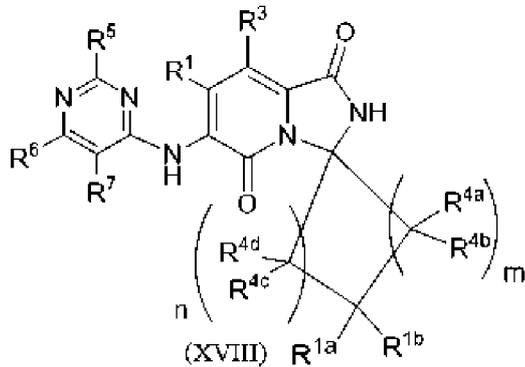
В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XVII):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства,

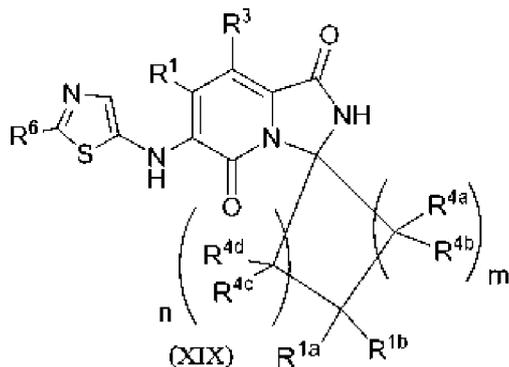
изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 и n являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XVIII):



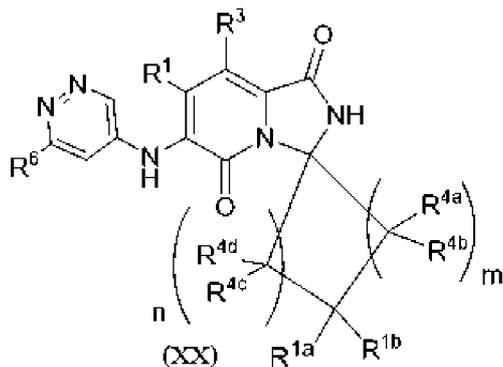
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , m и n являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XIX):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , m и n являются такими, как определено в данном документе.

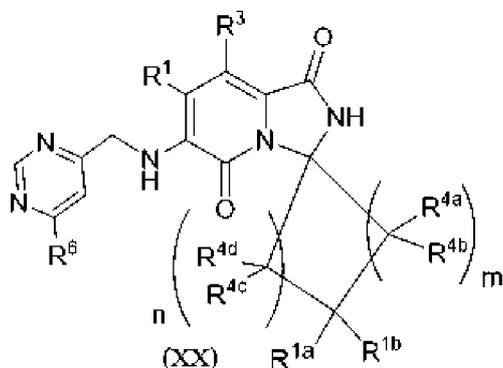
В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XX):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства,

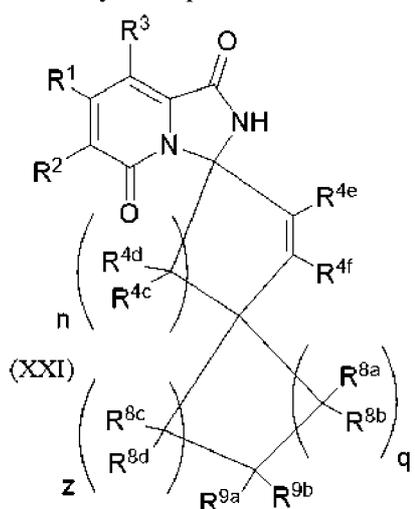
изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , m и n являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XX):



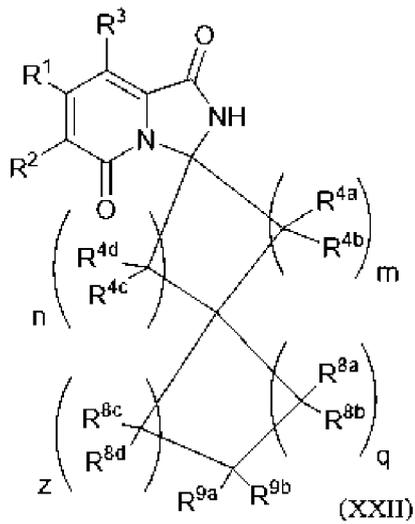
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^{1a} , R^{1b} , R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , m и n являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXI):



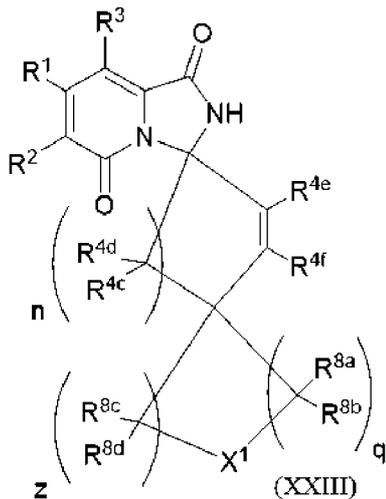
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^2 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXII):



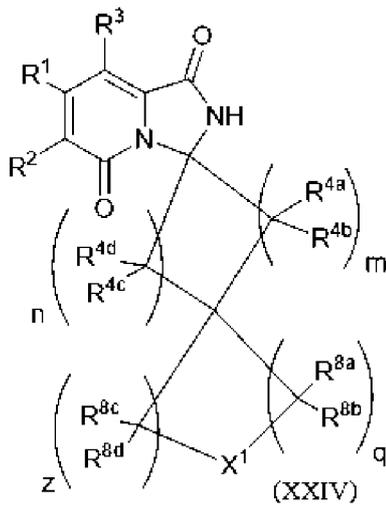
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^2 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXIII):



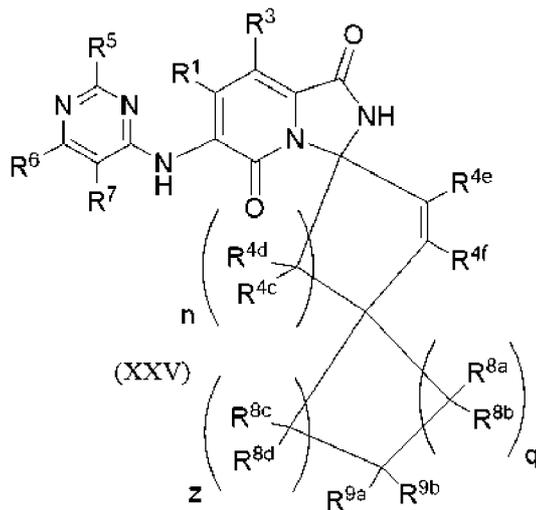
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^2 , R^3 , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXIV):



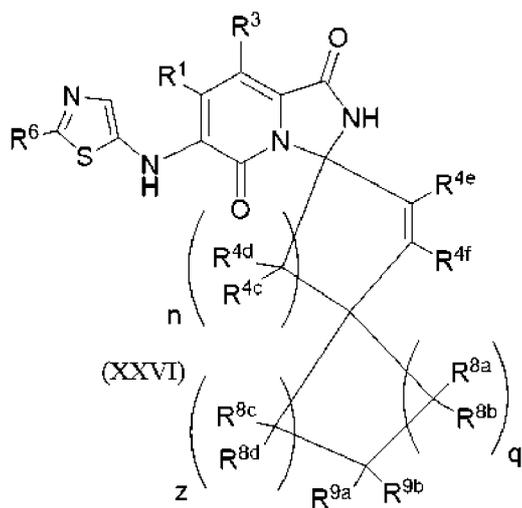
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^2 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXV):



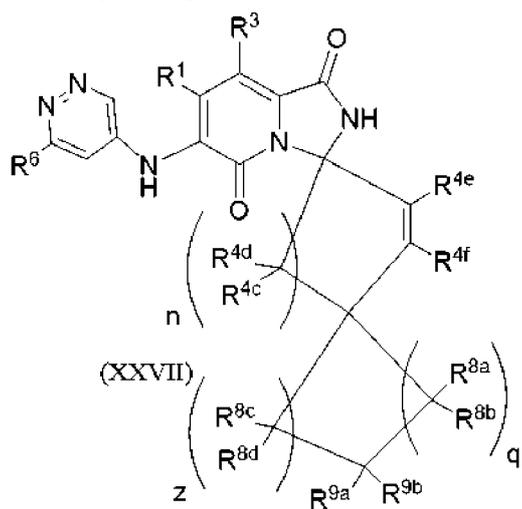
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXVI):



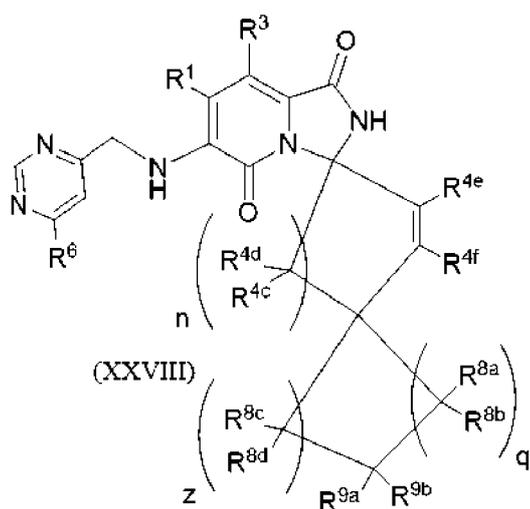
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXVII):



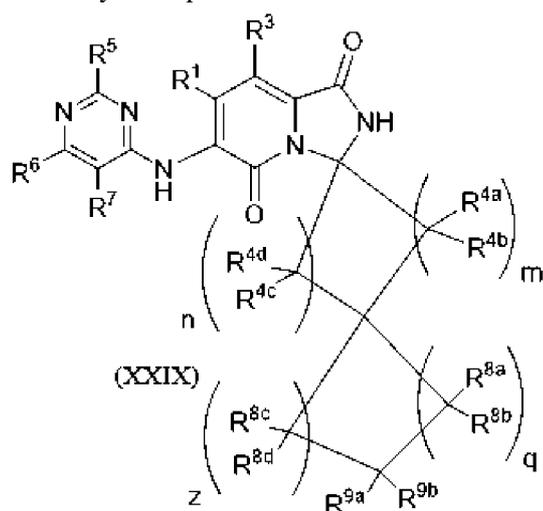
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXVIII):



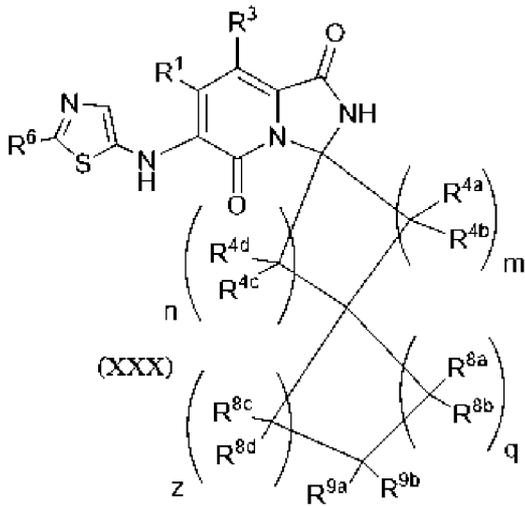
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXIX):



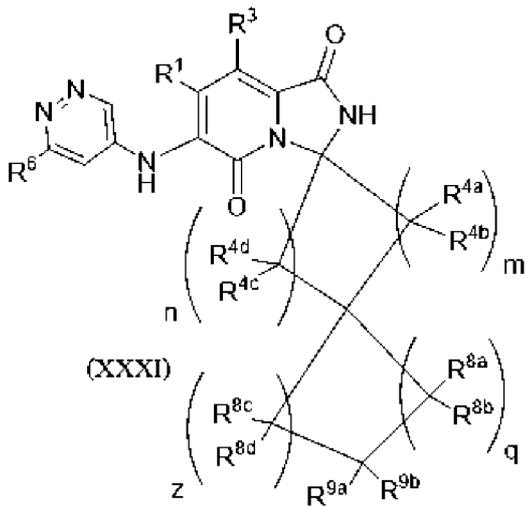
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXX):



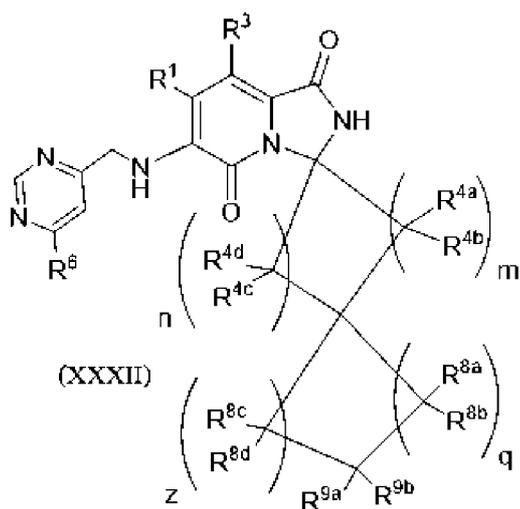
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4c} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXI):



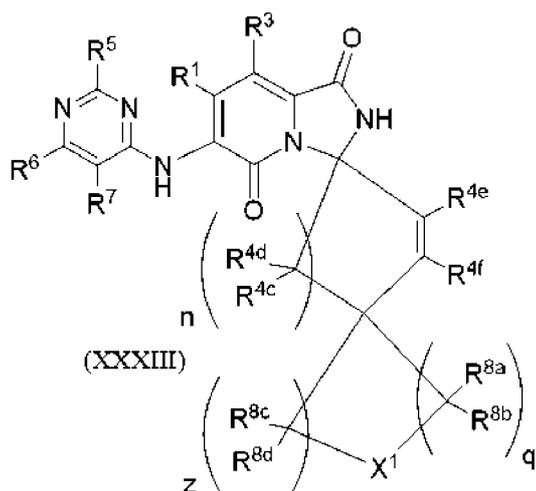
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4c} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXII):



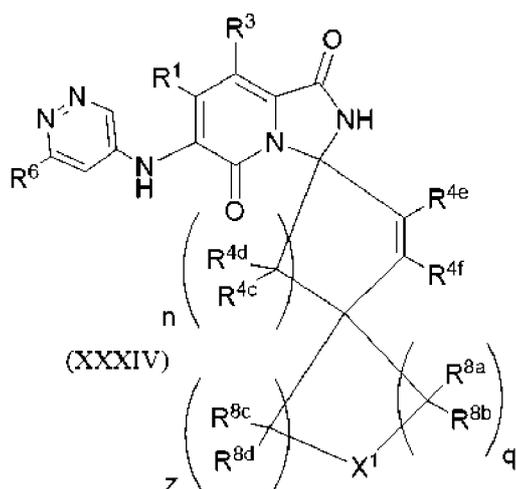
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXIII):



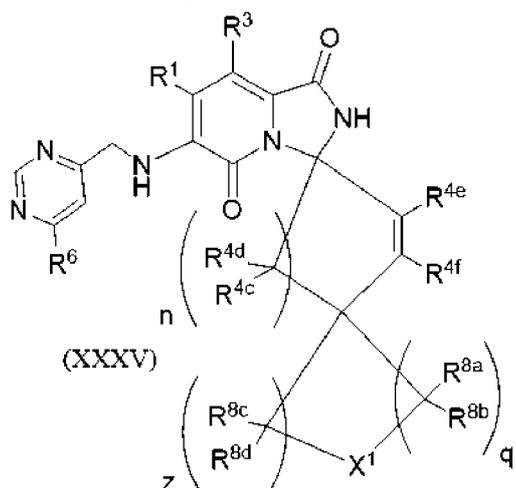
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXIV):



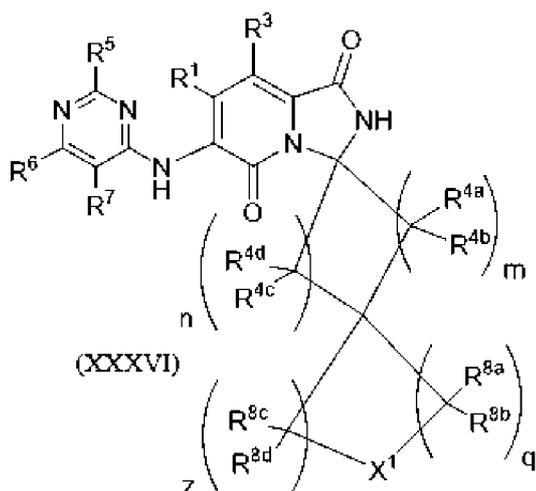
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXV):



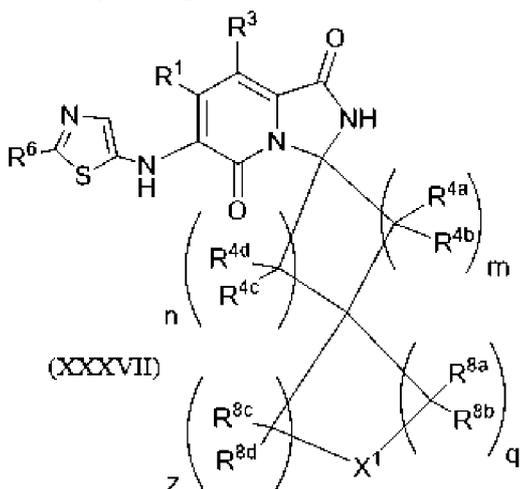
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4e} , R^{4f} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXVI):



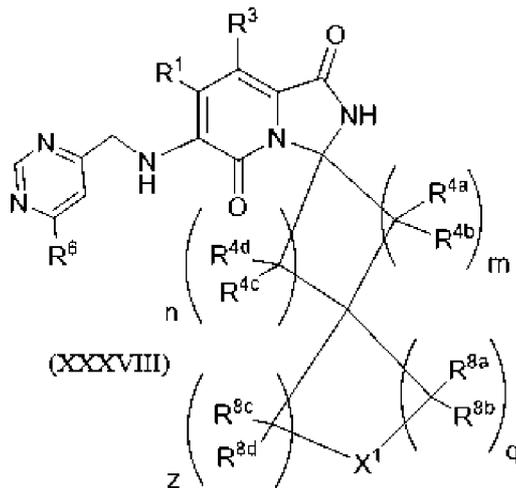
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXVII):



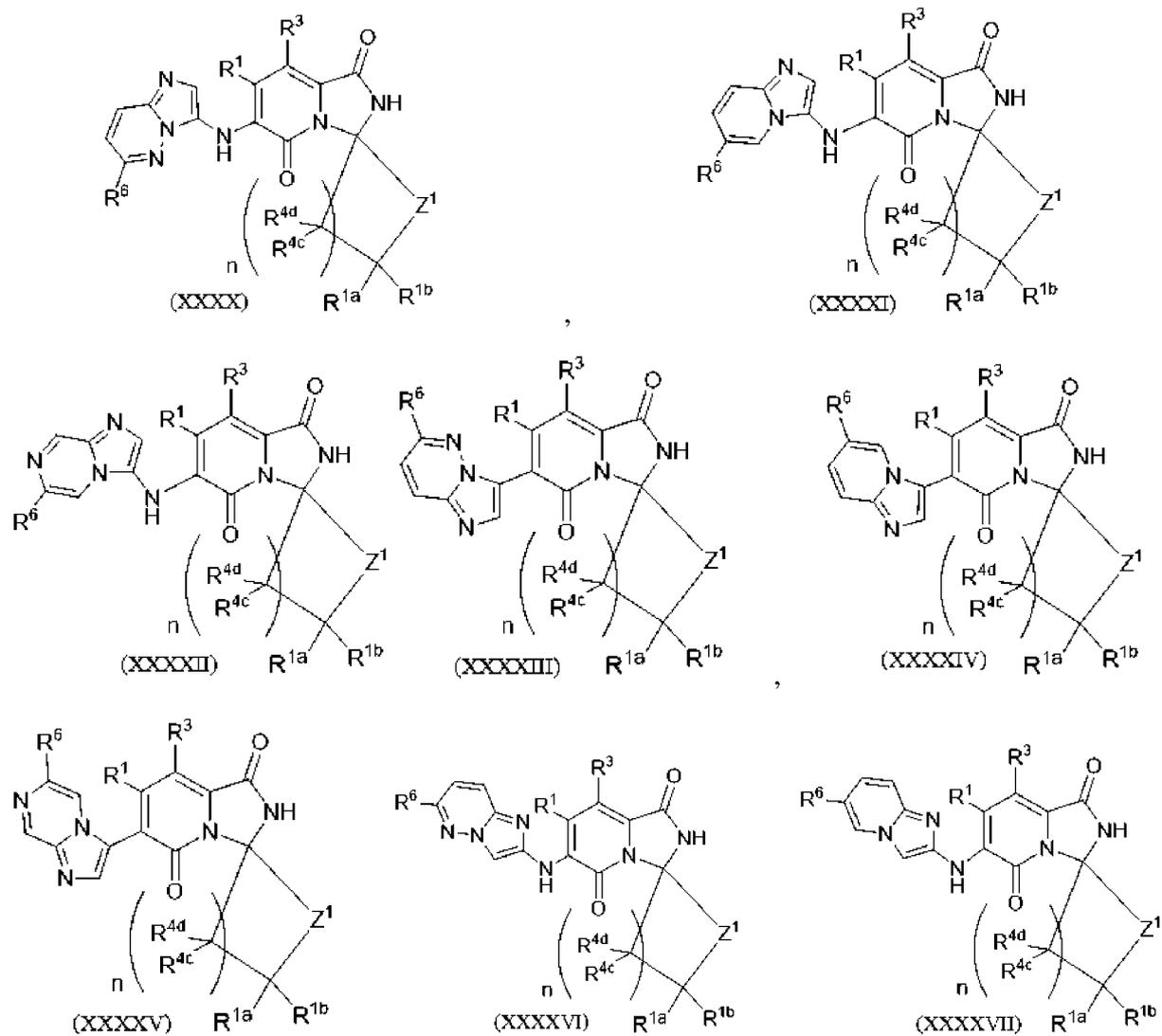
включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

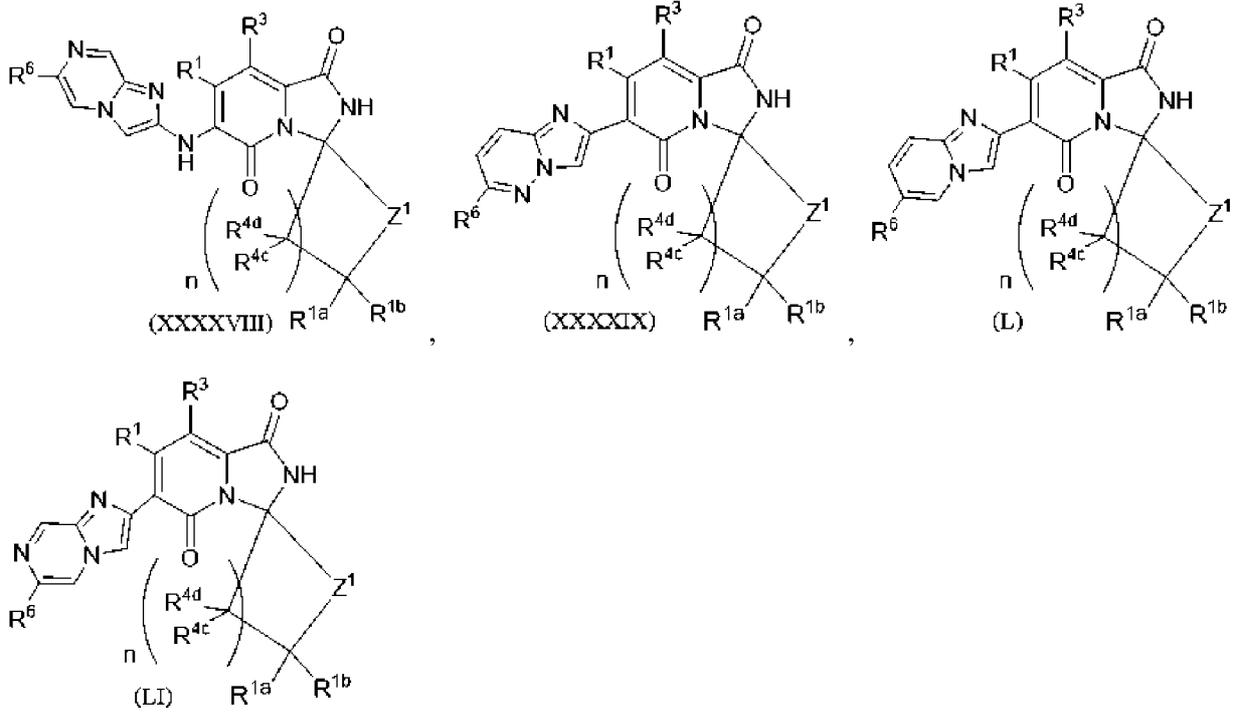
В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (XXXVIII):



включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры или комплексы. R^1 , R^3 , R^{4d} , R^{4c} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , X^1 , m , n , q и z являются такими, как определено в данном документе.

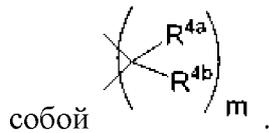
В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы от (XXXVIII) до (LI):



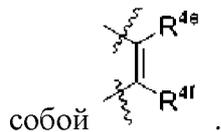


включая их гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, изотопные изомеры и комплексы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Z^1 представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Z^1 представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-7} разветвленный галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} гидроксилалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-7} разветвленный гидроксиалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой гидрокси.

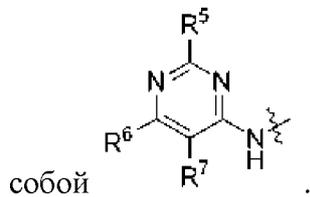
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1 заместителем, выбранным из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

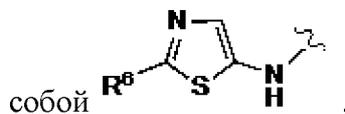
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 2 заместителями, выбранным из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 3 заместителями, выбранным из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

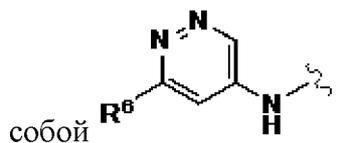
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



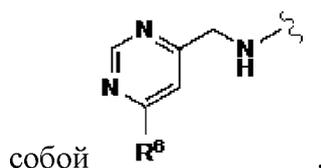
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



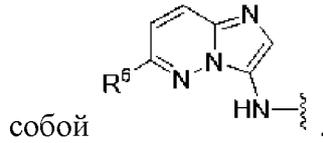
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



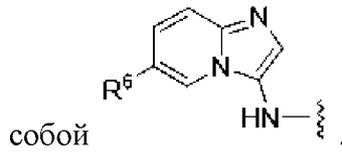
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



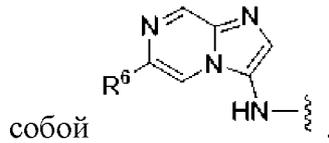
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



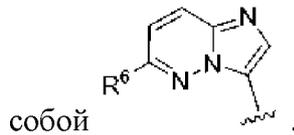
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



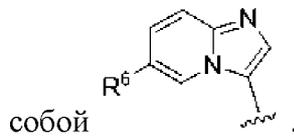
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



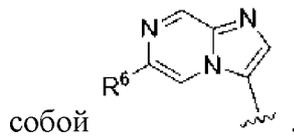
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



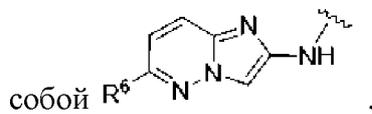
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



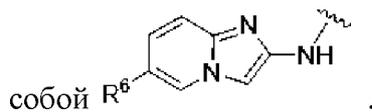
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



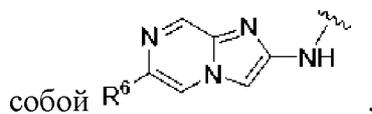
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



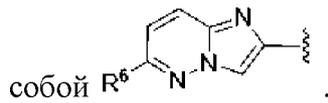
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



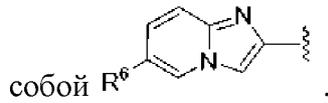
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



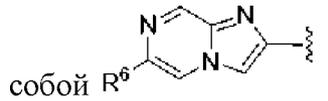
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-7} разветвленный галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} гидроксилалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-7} разветвленный гидроксилалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1 заместителем, выбранным из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксилалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет

собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 2 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{3-7} разветвленный алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{3-7} разветвленный галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{1-6} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой C_{3-7} разветвленный алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHCO(C_{1-6}алкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHCO(C_{3-7} разветвленный алкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHCO(C_{3-7} циклоалкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHSO_2(C_{1-6}алкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHSO_2(C_{3-7} разветвленный алкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} представляет собой $NHSO_2(C_{3-7} циклоалкил)$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} представляет

образуют необязательно замещенное 3-членное кольцо, содержащее группу X^1 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 4-членное кольцо, содержащее группу X^1 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее группу X^1 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 6-членное кольцо, содержащее группу X^1 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 7-членное кольцо, содержащее группу X^1 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой CF_2 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой $CHCO_2R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой NH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой NR^8 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X^1 представляет собой SO_2 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равен 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равен 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n равен 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{3-7} разветвленный галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет

собой C_{1-6} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой гидроксид.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой NH_2 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой NHR^{6a} .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой $NHCH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой $NHCH_2CH_2NHSO_2Me$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой C_{3-7} разветвленный алкокси.

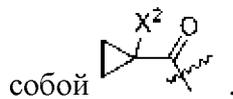
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 представляет собой гидроксид.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет собой $-(CO)C_{1-6}$ алкил.

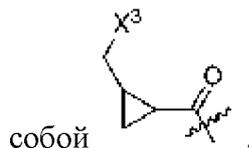
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет собой $-(CO)C_{3-7}$ разветвленный алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет собой $-(CO)C_{1-6}$ гидроксиполкил.

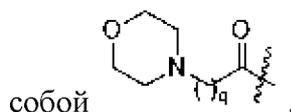
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



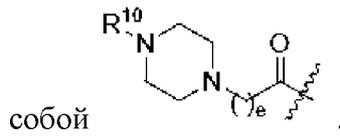
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



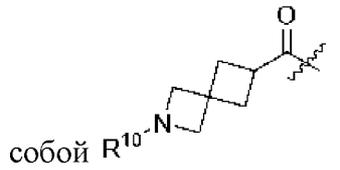
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



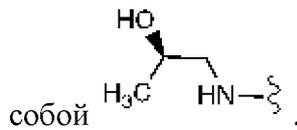
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



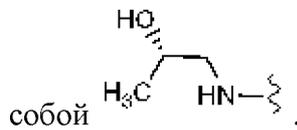
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



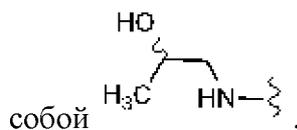
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



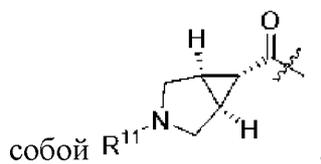
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



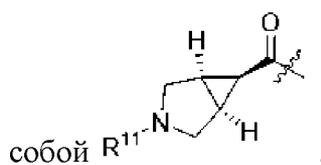
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^{6a} представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 4.

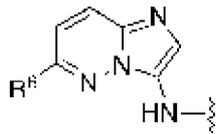
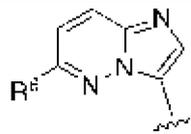
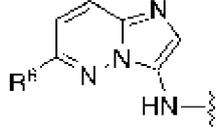
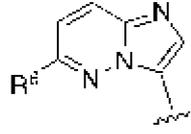
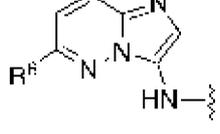
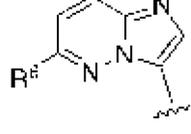
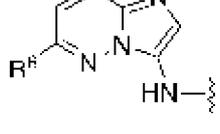
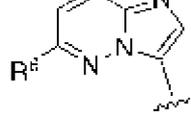
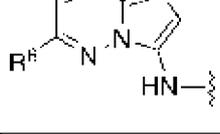
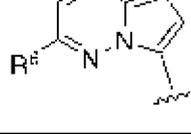
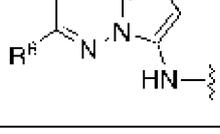
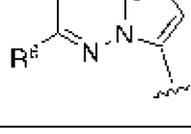
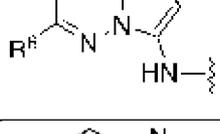
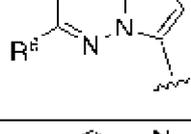
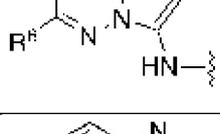
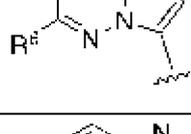
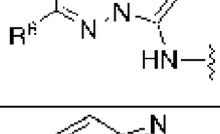
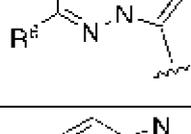
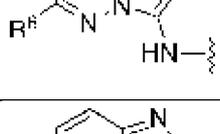
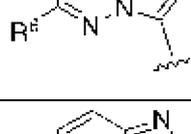
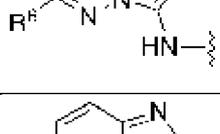
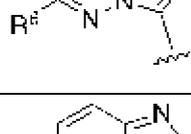
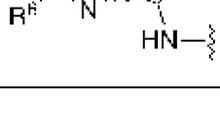
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения q равен 6.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения e равен 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения e равен 2.

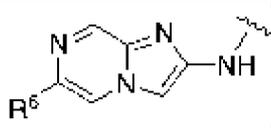
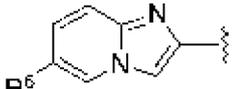
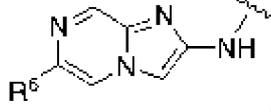
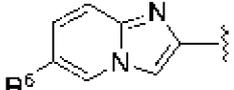
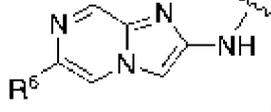
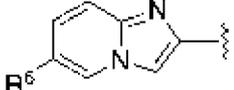
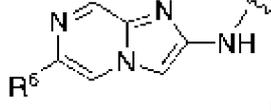
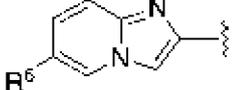
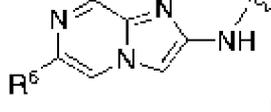
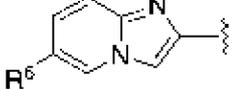
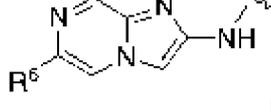
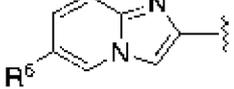
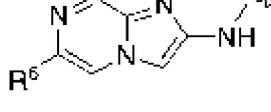
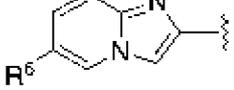
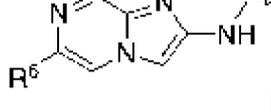
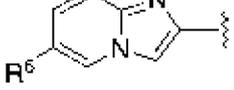
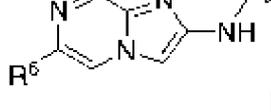
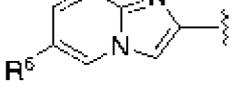
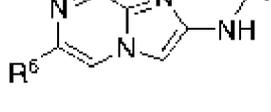
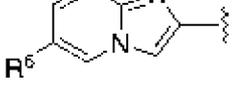
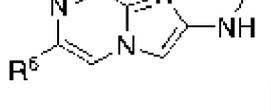
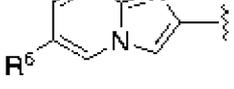
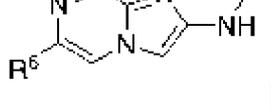
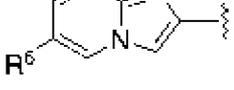
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения e равен 3.

1		CH ₃	1	1	73		CH ₃	1	1
2		CH ₃	2	1	74		CH ₃	2	1
3		CH ₃	3	1	75		CH ₃	3	1
4		CH ₃	2	2	76		CH ₃	2	2
5		CH ₃	3	2	77		CH ₃	3	2
6		CH ₃	4	1	78		CH ₃	4	1
7		Cl	1	1	79		Cl	1	1
8		Cl	2	1	80		Cl	2	1
9		Cl	3	1	81		Cl	3	1
10		Cl	2	2	82		Cl	2	2
11		Cl	3	2	83		Cl	3	2
12		Cl	4	1	84		Cl	4	1

13		CH ₃	1	1	85		CH ₃	1	1
14		CH ₃	2	1	86		CH ₃	2	1
15		CH ₃	3	1	87		CH ₃	3	1
16		CH ₃	2	2	88		CH ₃	2	2
17		CH ₃	3	2	89		CH ₃	3	2
18		CH ₃	4	1	90		CH ₃	4	1
19		Cl	1	1	91		Cl	1	1
20		Cl	2	1	92		Cl	2	1
21		Cl	3	1	93		Cl	3	1
22		Cl	2	2	94		Cl	2	2
23		Cl	3	2	95		Cl	3	2
24		Cl	4	1	96		Cl	4	1

25		CH ₃	1	1	97		CH ₃	1	1
26		CH ₃	2	1	98		CH ₃	2	1
27		CH ₃	3	1	99		CH ₃	3	1
28		CH ₃	2	2	100		CH ₃	2	2
29		CH ₃	3	2	101		CH ₃	3	2
30		CH ₃	4	1	102		CH ₃	4	1
31		Cl	1	1	103		Cl	1	1
32		Cl	2	1	104		Cl	2	1
33		Cl	3	1	105		Cl	3	1
34		Cl	2	2	106		Cl	2	2
35		Cl	3	2	107		Cl	3	2
36		Cl	4	1	108		Cl	4	1

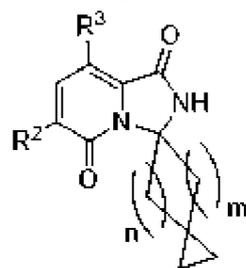
37		CH ₃	1	1	109		CH ₃	1	1
38		CH ₃	2	1	110		CH ₃	2	1
39		CH ₃	3	1	111		CH ₃	3	1
40		CH ₃	2	2	112		CH ₃	2	2
41		CH ₃	3	2	113		CH ₃	3	2
42		CH ₃	4	1	114		CH ₃	4	1
43		Cl	1	1	115		Cl	1	1
44		Cl	2	1	116		Cl	2	1
45		Cl	3	1	117		Cl	3	1
46		Cl	2	2	118		Cl	2	2
47		Cl	3	2	119		Cl	3	2
48		Cl	4	1	120		Cl	4	1

49		CH ₃	1	1	121		CH ₃	1	1
50		CH ₃	2	1	122		CH ₃	2	1
51		CH ₃	3	1	123		CH ₃	3	1
52		CH ₃	2	2	124		CH ₃	2	2
53		CH ₃	3	2	125		CH ₃	3	2
54		CH ₃	4	1	126		CH ₃	4	1
55		Cl	1	1	127		Cl	1	1
56		Cl	2	1	128		Cl	2	1
57		Cl	3	1	129		Cl	3	1
58		Cl	2	2	130		Cl	2	2
59		Cl	3	2	131		Cl	3	2
60		Cl	4	1	132		Cl	4	1

61		CH ₃	1	1	133		CH ₃	1	1
62		CH ₃	2	1	132		CH ₃	2	1
63		CH ₃	3	1	135		CH ₃	3	1
64		CH ₃	2	2	136		CH ₃	2	2
65		CH ₃	3	2	137		CH ₃	3	2
66		CH ₃	4	1	138		CH ₃	4	1
67		Cl	1	1	139		Cl	1	1
68		Cl	2	1	140		Cl	2	1
69		Cl	3	1	141		Cl	3	1
70		Cl	2	2	142		Cl	2	2
71		Cl	3	2	143		Cl	3	2
72		Cl	4	1	144		Cl	4	1

Соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (LIII)

или их фармацевтически приемлемую солевую форму:

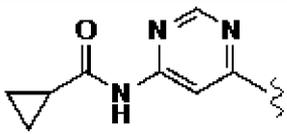
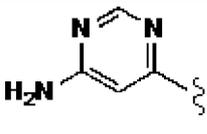
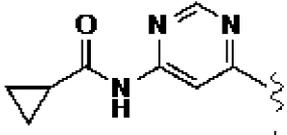
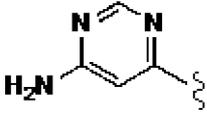
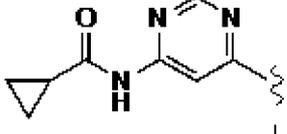
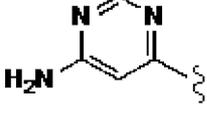
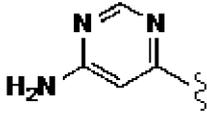
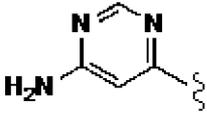
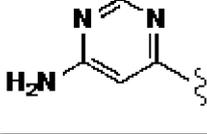
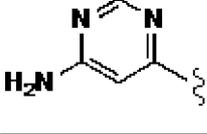
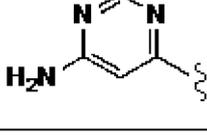
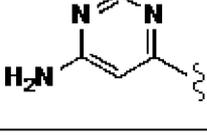
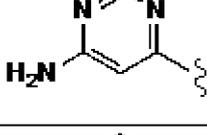
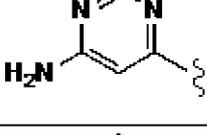
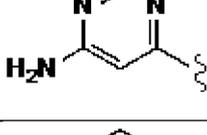
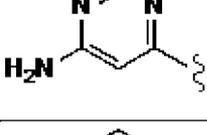
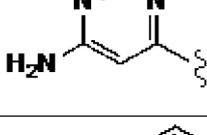
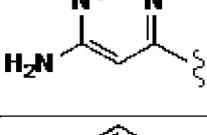
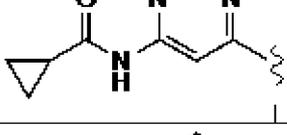
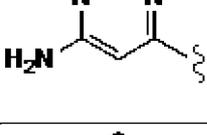
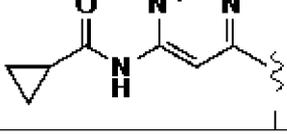
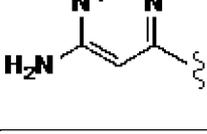
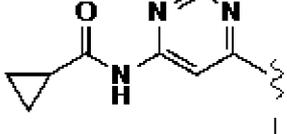
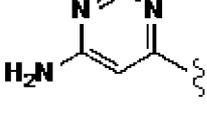


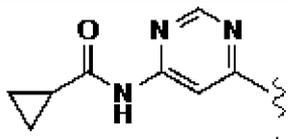
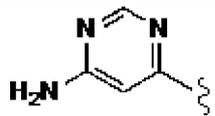
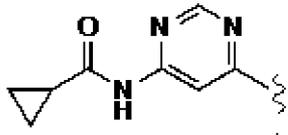
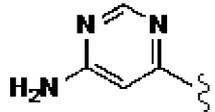
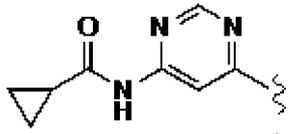
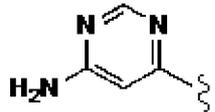
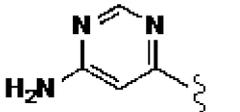
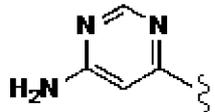
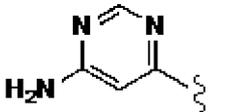
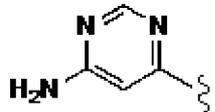
(LIII)

где неограничивающие примеры R^1 , R^2 и m определены ниже в Таблице 2.

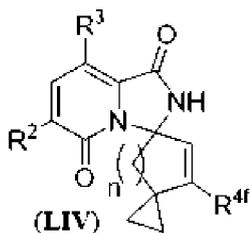
Таблица 2

Номер	R^3	R^2	m	n	Номер	R^3	R^2	m	n
1	CH ₃		1	1	27	CH ₂ F		1	1
2	CH ₃		2	1	28	CH ₂ F		2	1
3	CH ₃		3	1	29	CH ₂ F		3	1
4	CH ₃		2	2	30	CH ₂ F		2	2
5	CH ₃		3	2	31	CH ₂ F		3	2
6	CH ₃		4	1	32	CH ₂ F		4	1
7	CH ₃		1	1	33	CH ₂ CH ₃		1	1
8	CH ₃		2	1	34	CH ₂ CH ₃		2	1
9	CH ₃		3	1	35	CH ₂ CH ₃		3	1

10	CH ₃		2	2	36	CH ₂ CH ₃		2	2
11	CH ₃		3	2	37	CH ₂ CH ₃		3	2
12	CH ₃		4	1	38	CH ₂ CH ₃		4	1
13	Cl		1	1	39	CH ₂ CH ₂ F		1	1
14	Cl		2	1	40	CH ₂ CH ₂ F		2	1
15	Cl		3	1	41	CH ₂ CH ₂ F		3	1
16	Cl		2	2	42	CH ₂ CH ₂ F		2	2
17	Cl		3	2	43	CH ₂ CH ₂ F		3	2
18	Cl		4	1	44	CH ₂ CH ₂ F		4	1
19	CH ₃		1	1	45	CF ₂ CH ₃		1	1
20	CH ₃		2	1	46	CF ₂ CH ₃		2	1
21	CH ₃		3	1	47	CF ₂ CH ₃		3	1

22	CH ₃		2	2	48	CF ₂ CH ₃		2	2
23	CH ₃		3	2	49	CF ₂ CH ₃		3	2
24	CH ₃		4	1	50	CF ₂ CH ₃		4	1
25	Br		1	1	51	Br		3	
26	Br		2	1	52	Br		4	

Соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы (LIV) или их фармацевтически приемлемую солевую форму:



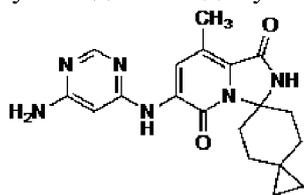
где неограничивающие примеры R¹, R² и n определены ниже в Таблице 3.

Таблица 3

Номер	R ³	R ^{4f}	n	Номер	R ³	R ^{4f}	N
1	CH ₃	H	1	19	Cl	H	1
2	CH ₃	CH ₃	1	20	Cl	CH ₃	1
3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	1	21	Cl	CH ₂ CH ₃	1
4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1	22	Cl	CH(CH ₃) ₂	1
5	CH ₃	CH ₂ F	1	23	Cl	CH ₂ F	1
6	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	1	24	Cl	CH ₂ CH ₂ F	1
7	CH ₃	H	2	25	Cl	H	2
8	CH ₃	CH ₃	2	29	Cl	CH ₃	2
9	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	27	Cl	CH ₂ CH ₃	2
10	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2	28	Cl	CH(CH ₃) ₂	2
11	CH ₃	CH ₂ F	2	29	Cl	CH ₂ F	2

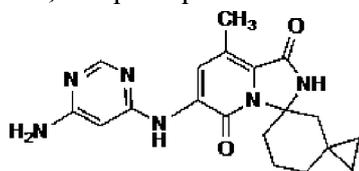
Номер	R ³	R ^{4f}	n	Номер	R ³	R ^{4f}	N
12	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	2	30	Cl	CH ₂ CH ₂ F	2
13	CH ₃	H	3	31	Cl	H	3
14	CH ₃	CH ₃	3	32	Cl	CH ₃	3
15	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3	33	Cl	CH ₂ CH ₃	3
16	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3	34	Cl	CH(CH ₃) ₂	3
17	CH ₃	CH ₂ F	3	35	Cl	CH ₂ F	3
18	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	3	36	Cl	CH ₂ CH ₂ F	3

В целях демонстрации того, как соединения по настоящему изобретению названы и упомянуты в данном документе, соединение имеет формулу:

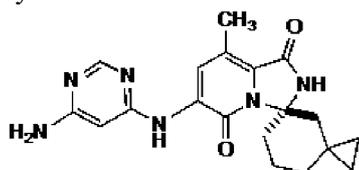


имеет химическое название 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-1'',5''-дион.

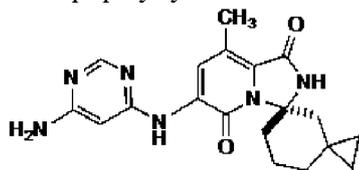
Для целей настоящего изобретения соединение, представленное рацемической формулой, например:



будет одинаково хорошо подходить для любого из двух энантиомеров, имеющих формулу:



или формулу:



или их смесей, или в случае, когда присутствует второй хиральный центр, всех диастереомеров.

Для целей настоящего изобретения соединение, представленное рацемической формулой, будет одинаково хорошо подходить для любого из двух энантиомеров или их смесей, или, в случае, когда присутствует второй хиральный центр, для всех

диастереомеров.

Во всех вариантах осуществления, представленных в данном документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать любые заместители или комбинации заместителей, предложенных в настоящем документе.

ПРОЦЕСС

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения ингибиторов MNK по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с изложенными в данном документе способами из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко получаемых промежуточных соединений с помощью стандартных способов и процедур синтеза, известных специалистам в данной области техники. Стандартные способы синтеза и процедуры для получения органических молекул и преобразований функциональных групп и манипуляций можно легко узнать из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области техники. Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (то есть температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворителей, давлений и т. д.), могут быть использованы и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники путем стандартной оптимизации процедур. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что характер и порядок представленных стадий синтеза могут варьироваться с целью оптимизации образования описанных в данном документе соединений.

Процессы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматография, такая как жидкостная хроматография высокого давления (HPLC), газовая хроматография (GC), гель-проникающая хроматография (GPC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химические свойства защитных групп можно найти, например, в Greene, et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), вся информация о котором включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

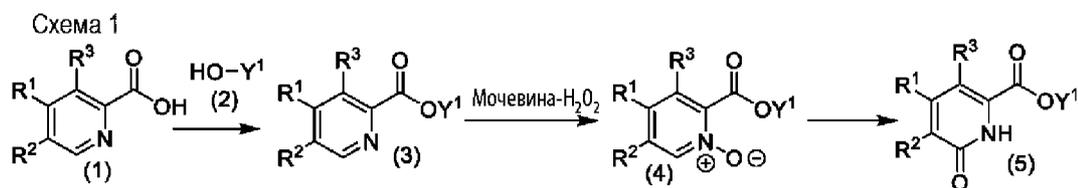
Реакции или процессы, описанные в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно по существу не вступают в реакцию с реагентами, промежуточными продуктами и/или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции, т.е. при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры его кипения. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Соединения данного изобретения могут быть получены способами, известными в области органической химии. Реагенты, применяемые для получения соединений данного изобретения, могут быть как коммерчески полученными, так и приготовленными по стандартным методикам, описанным в литературе. Например, соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с способом, представленным в Общих схемах синтеза.

ОБЩИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

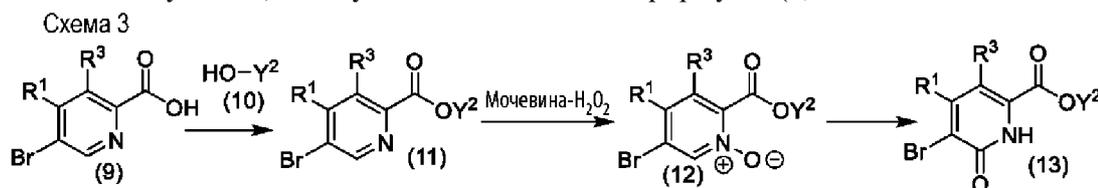
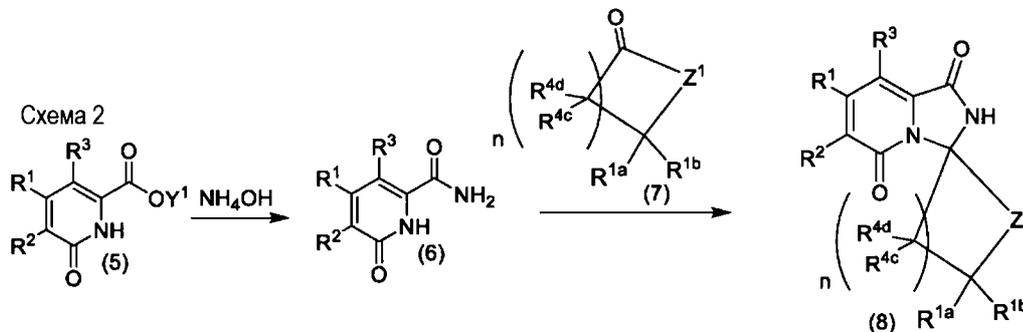
Реагенты, применяемые для получения соединений данного изобретения, могут быть как коммерчески полученными, так и приготовленными по стандартным методикам, описанным в литературе. В соответствии с настоящим изобретением, соединения данного рода могут быть получены по одной из следующих реакционных схем.

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии с процессом, описанным в Схемах 1-18.

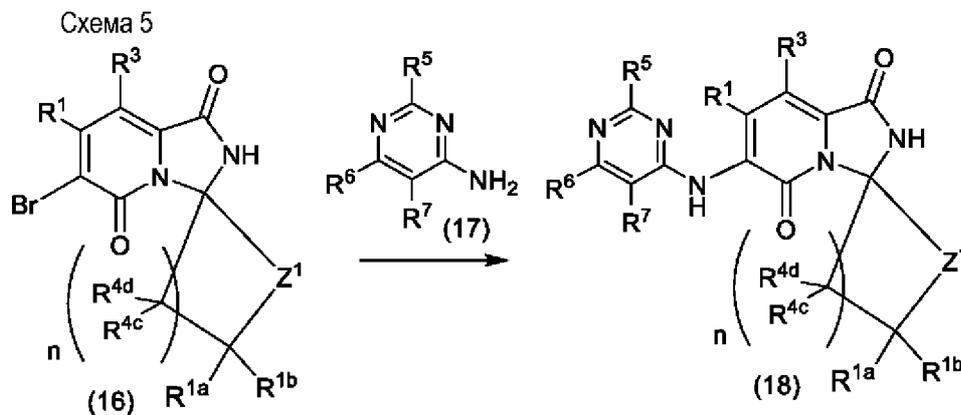
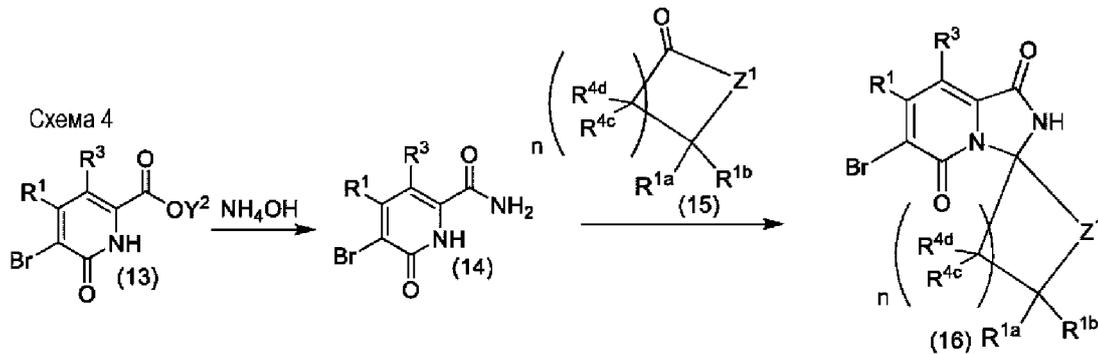


Соединение формулы (1), известное соединение или соединение, полученное известными способами, реагирует с соединением формулы (2), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где Y¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, в присутствии кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и тому подобное, в растворителе, таком как этанол, метанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (3). Соединение формулы (3) реагирует с пероксидом водорода мочевины в присутствии ангидрида кислоты, такого как трифторуксусный ангидрид, уксусный ангидрид и тому подобное, в растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (4). Соединение формулы (4) реагирует с ангидридом кислоты, таким как

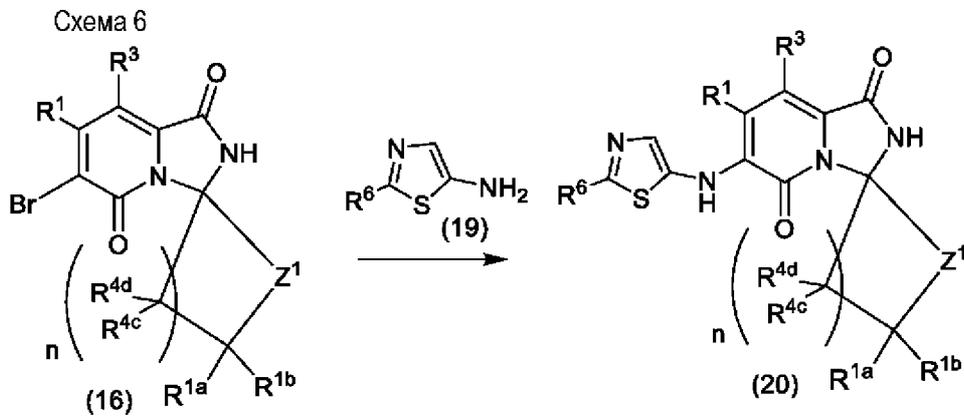
трифторуксусный ангидрид, уксусный ангидрид и тому подобное, в растворителе, таком как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, метиленхлорид, хлороформ, дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (5).



нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (12). Соединение формулы (12) реагирует с ангидридом кислоты, таким как трифторуксусный ангидрид, уксусный ангидрид и тому подобное, в растворителе, таком как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, метиленхлорид, хлороформ, дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (13).

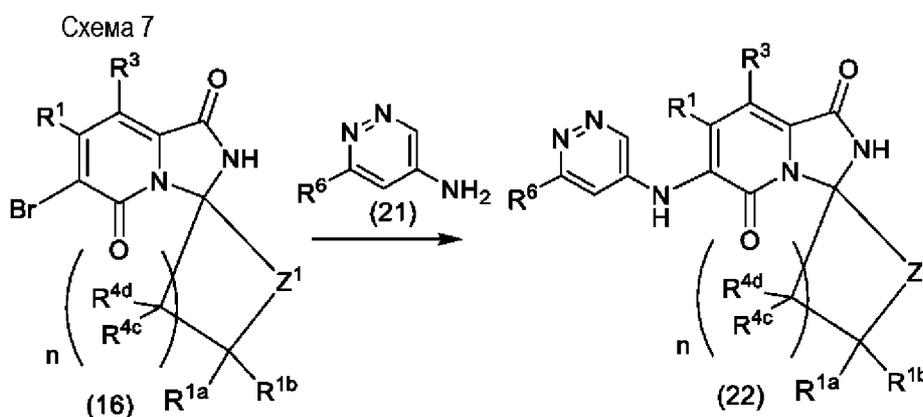


палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-добензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (18).



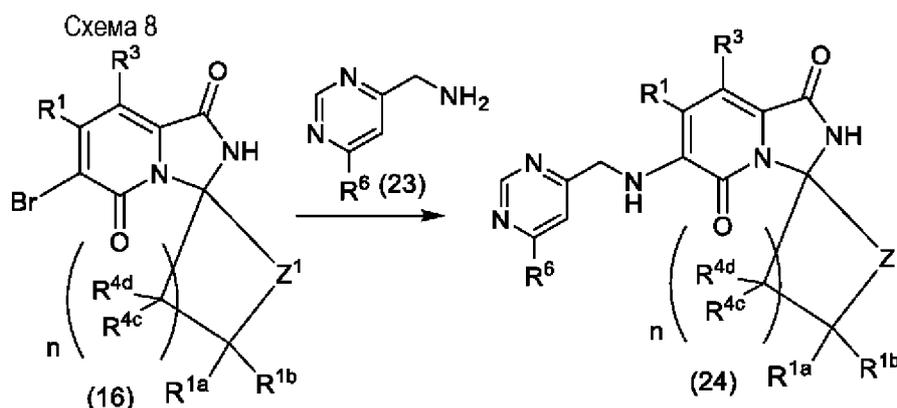
Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (19), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-добензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-

диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (20).



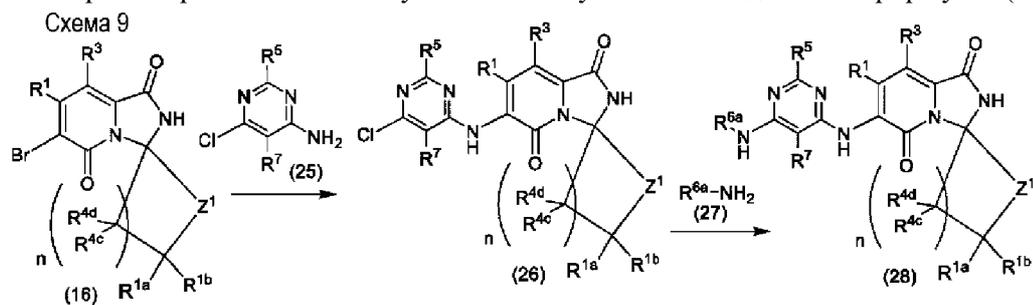
Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (21), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-дибензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-

бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (22).

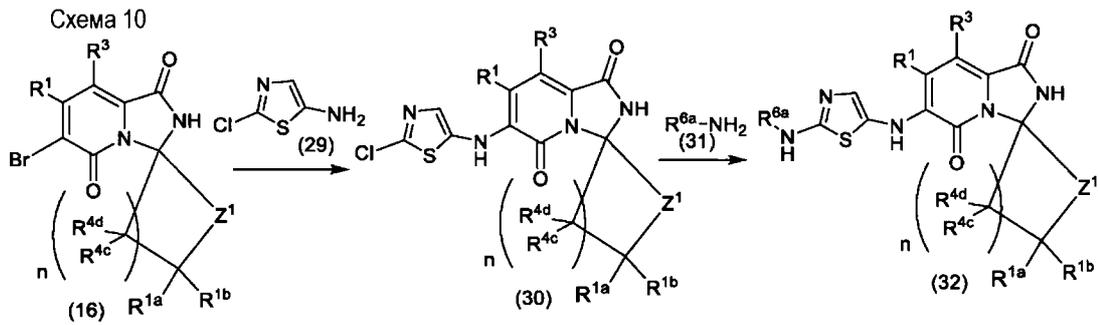


Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (23), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-добензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании,

необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (24).

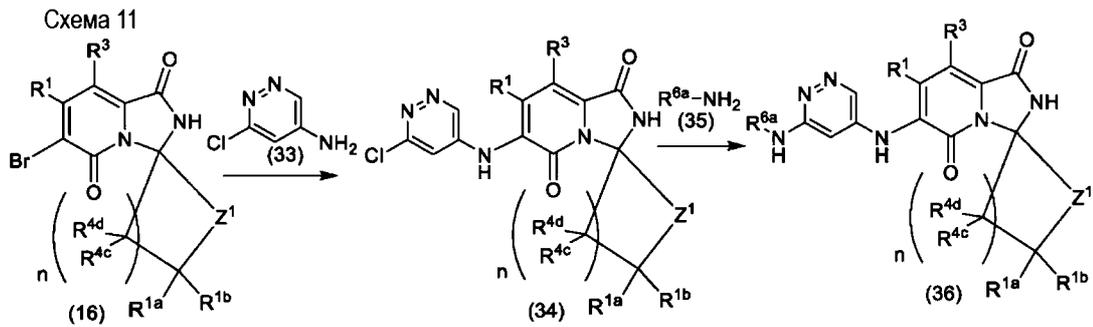


Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (25), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-дибензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (26). Соединение формулы (26) реагирует с соединением формулы (27), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформаид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (28).

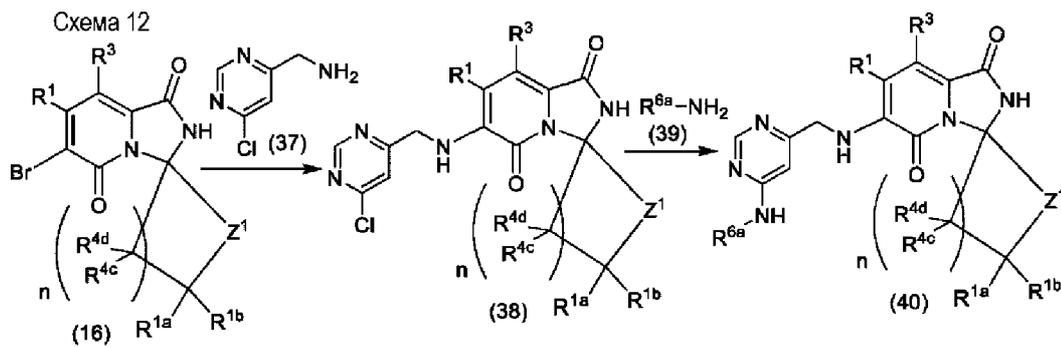


Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (29), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-дибензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (30).

Соединение формулы (30) реагирует с соединением формулы (31), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (32).

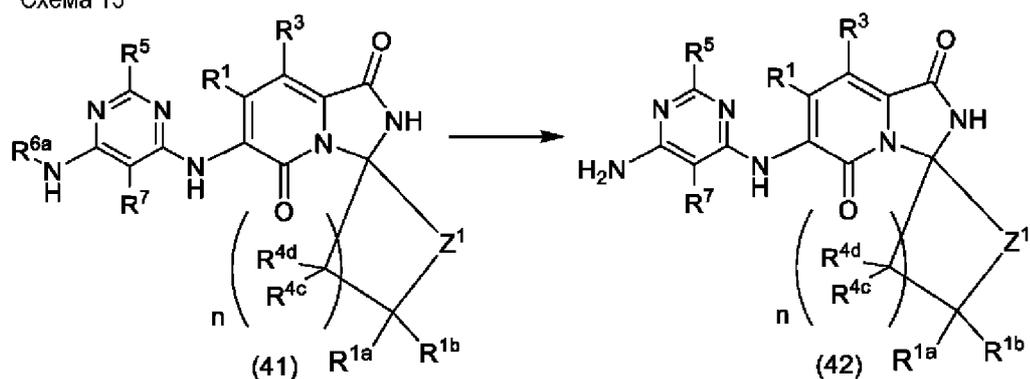


Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (33), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-добензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (34). Соединение формулы (34) реагирует с соединением формулы (35), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (36).



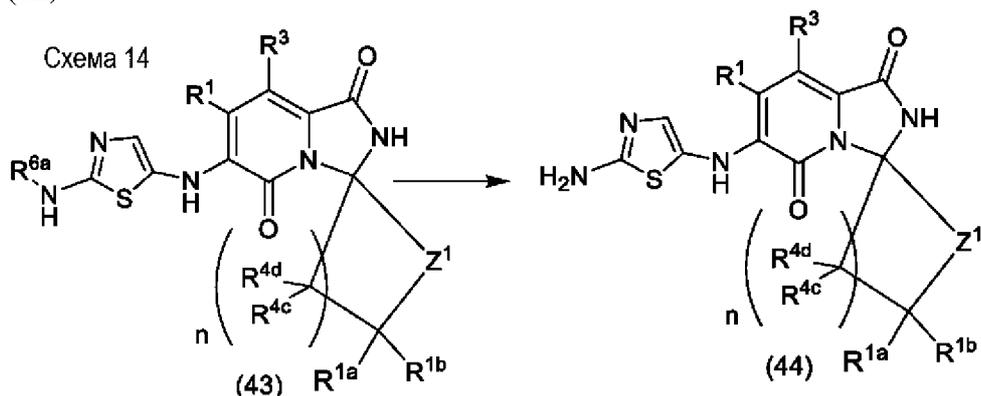
Соединение формулы (16) реагирует с соединением формулы (37), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), биспалладий-три(1,3-дибензилиден)ацетон, и тому подобное, необязательно в присутствии фосфорорганического соединения, такого как 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино) бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дифенил)дициклогексилфосфин, (2-дифенил)ди-tert-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диизопропоксибифенил, 2-ди-tert-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, Натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-дифенил-3-сульфонат, 2-ди-tert-бутилфосфино-2'-метилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил, 2'-(ди-tert-бутилфосфино)-N, N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N, N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин, и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное, необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (38). Соединение формулы (38) реагирует с соединением формулы (39), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и тому подобное, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформаид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (40).

Схема 13

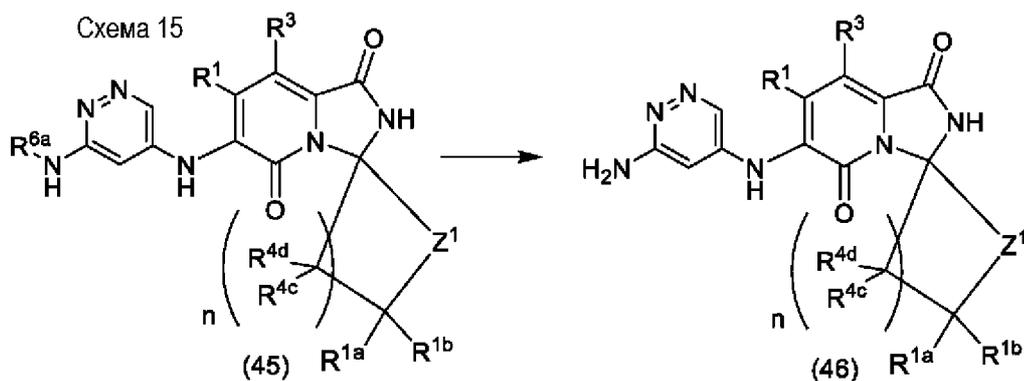


Соединение формулы (41) реагирует с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное, необязательно в присутствии этилендиамина, необязательно в присутствии воды, в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформаид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (42).

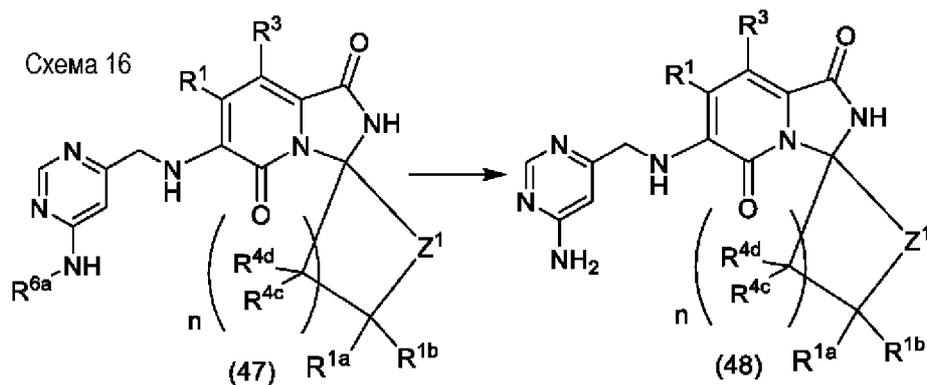
Схема 14



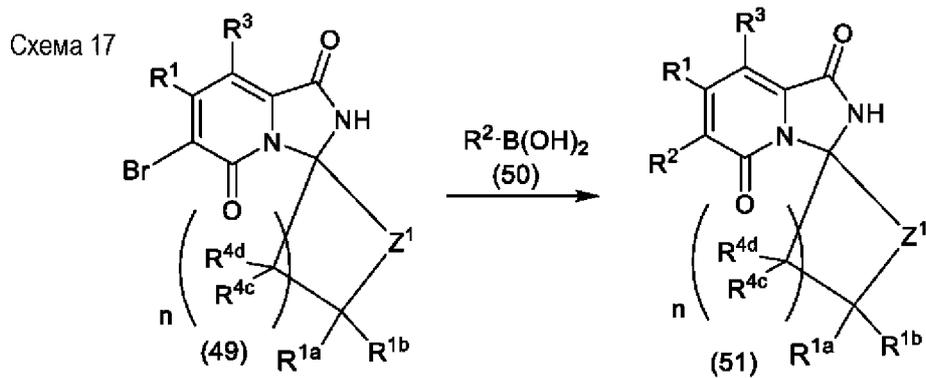
Соединение формулы (43) реагирует с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное, необязательно в присутствии этилендиамина, необязательно в присутствии воды, в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформаид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (44).



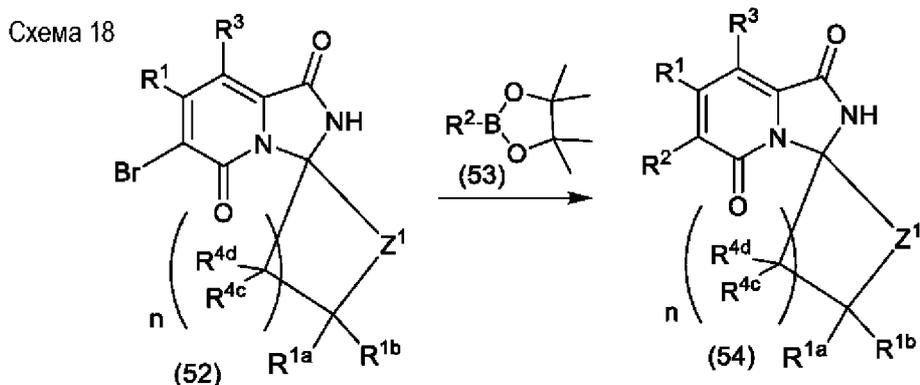
Соединение формулы (45) реагирует с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное, необязательно в присутствии этилендиамина, необязательно в присутствии воды, в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (46).



Соединение формулы (47) реагирует с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное, необязательно в присутствии этилендиамина, необязательно в присутствии воды, в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении, с получением соединения формулы (48).



Соединение формулы (49) реагирует с соединением формулы (50), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат цезия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, необязательно в присутствии воды, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан и тому подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (51).

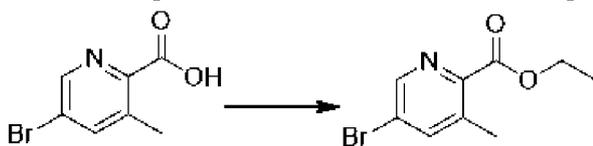


Соединение формулы (52) реагирует с соединением формулы (53), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и тому подобное, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат цезия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, необязательно в присутствии воды, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан и тому

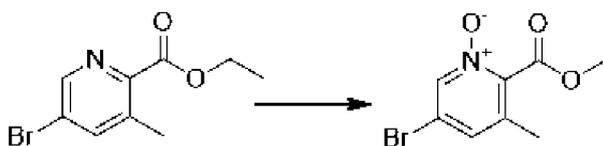
подобное, необязательно при нагревании, необязательно при микроволновом облучении с получением соединения формулы (54).

В примерах, приведенных ниже, представлены репрезентативные способы получения типовых соединений по настоящему изобретению. Квалифицированный специалист будет знать, как заменить соответствующие реагенты, исходные материалы и способы очистки, известные специалистам в данной области техники, для получения соединений по настоящему изобретению.

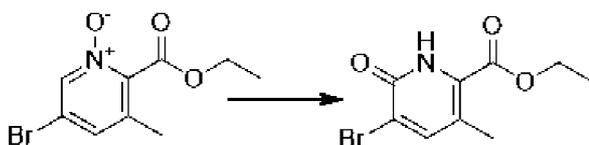
Синтез 5-Бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид



Этап 1: Синтез этил 5-бром-3-метилпиколината. К раствору 5-бром-3-метилпиколиновой кислоты (10 г, 42,3 ммоль) в этаноле (37 мл) добавляли H_2SO_4 (2,3 мл, 18,4 М, 42,3 ммоль) при 23 °С. Реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 16 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении и добавили этилацетат (250 мл). После промывки NaHCO_3 (200 мл x 2) и водой (200 мл x2) органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая этил 5-бром-3-метилпиколинат (9,6 г, 39 ммоль, 93%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,43 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

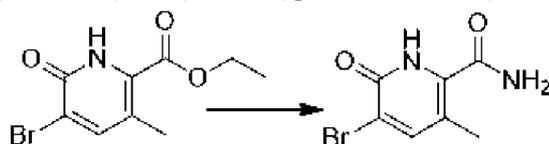


Этап 2: Синтез 5-бром-2-(этоксикарбонил)-3-метилпиридина 1-оксида. К раствору этил 5-бром-3-метилпиколината (9,6 г, 39 ммоль) в CH_2Cl_2 (111 мл) добавили пероксид мочевины (6,4 г, 68,3 ммоль), а затем трифторуксусный ангидрид (9,6 мл, 68,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 23°С в течение 4 часов и выливали в смесь лед/вода (100 мл). После экстракции CH_2Cl_2 (50 мл x 3) объединенную органическую фазу промывали NaHCO_3 (50 мл x 3) и водой (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением, получая 5-бром-2-(этоксикарбонил)-3-метилпиридин 1-оксид (10,1 г, 39 ммоль, 99%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,47 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).



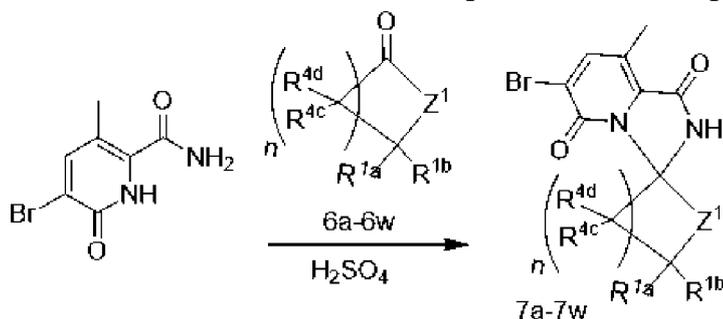
Этап 3: Синтез этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата. К раствору соединения 3 (10,1 г, 39 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30,5 мл) добавили

трифторуксусный ангидрид (9,6 мл, 68,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 8 часов и разбавили водой (100 мл). После экстракции этилацетатом (100 мл x 3) объединенную органическую фазу промыли солевым раствором (100 мл x 5), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили флэш-хроматографией Biotage (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) до получения этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (6,8 г, 26,1 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,1 Гц, 3H).

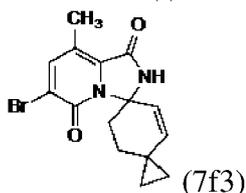


Этап 4: Синтез 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида. К этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилату (6,8 г, 26,1 ммоль) при 0°С добавили гидроксид аммония (130,5 мл, 28% в воде). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 6 часов и концентрировали под пониженным давлением для получения 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (5,6 г, 26 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

Общая методика А: Синтез спироциклоалкил пиридонов (7a-7w)

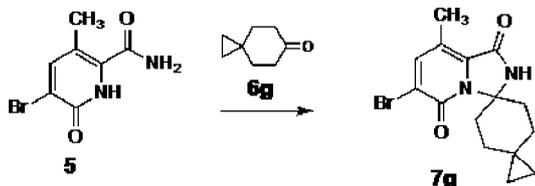


К раствору соединения 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (1 экв.) в 1,4-диоксане (0,2М) добавили кетон 6a-6w (4 экв.), затем добавили H₂SO₄ (0,5 экв.). Реакционную смесь герметизировали в сосуде высокого давления и нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 23°С и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой материал очищали флэш-хроматографией Biotage (градиентное элюирование, от 30 до 85% этилацетата в гексанах или от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением соединений **7a-7w**.

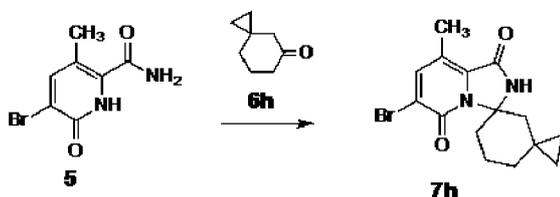


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2'-ен-1'',5''-диона (7f3). Указанное в заголовке соединение (**7f3**)

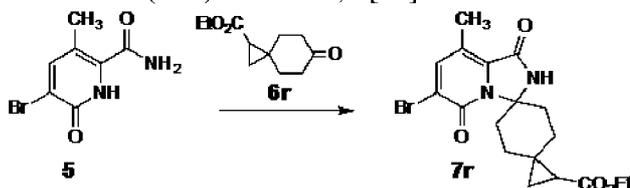
получали по общей методике А, за исключением того, что к реакции добавляли молекулярные сита размером 4 ангстрема с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида и спиро[2,5]окт-4-ен-6-она (**6u**) с получением 6''-Бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-2'-ен-1'',5''-диона (**7f3**) с выходом 43%: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,43 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,36 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (t, *J*=14,2 Hz, 1H), 1,58 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,23 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 0,78-0,53 (m, 4H).



Синтез 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**7g**). Указанное в заголовке соединение (**7g**) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (144 мг, 0,63 ммоль), спиро[2,5]октан-6-она (**6g**, 232 мг, 1,87 ммоль), H₂SO₄ (0,017 мл, 0,31 ммоль) и 1,4-диоксана (6,3 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**7g**): (105 мг, 0,31 ммоль, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,11 (dt, *J*=13,3, 4,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (dt, *J*=14,6, 3,8 Hz, 2H), 1,41 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 0,88 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,29 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,79 мин, m/z 337,1 [M]⁺.

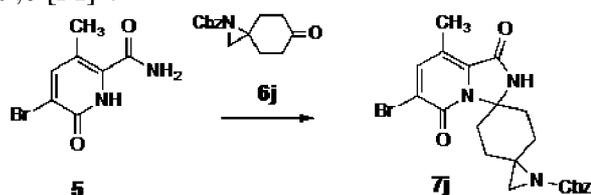


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**7h**). Указанное в заголовке соединение (**7h**) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (150 мг, 0,65 ммоль), спиро[2,5]октан-5-он (**6h**, 121 мг, 0,97 ммоль), H₂SO₄ (0,018 мл, 0,33 ммоль) и 1,4-диоксан (6,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**7h**): (114 мг, 0,34 ммоль, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,00 (br, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,20 (dt, *J*=4,0, 13,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 0,76 (dt, *J*=13,0, 2,0 Hz, 1H), 0,46-0,40 (m, 3H), 0,32 (m, 1H); UHPLC-MS (ESI): m/z 339,1 [M]⁺.



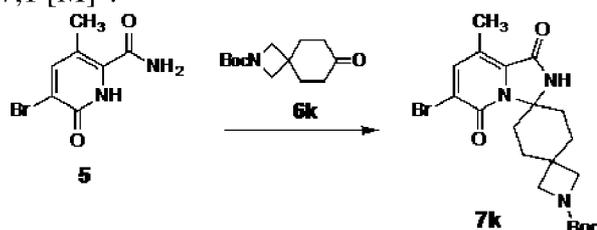
Синтез этил-6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоксилата (7г).

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (141 мг, 0,61 ммоль), этил-6-оксоспиро[2.5]октан-1-карбоксилата 240 мг, 1,22 ммоль), H₂SO₄ (0,016 мл, 0,31 ммоль) и 1,4-диоксана (1,22 мл), за исключением того, что реакцию проводили в течение 3 часов. Выход этил-6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоксилата (7г): (123 мг, 0,30 ммоль, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25-1,34 (m, 7H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,11-0,90 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,77 мин, m/z 409,0 [M]⁺.



Синтез бензил-6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[азирин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1-карбоксилата (7j).

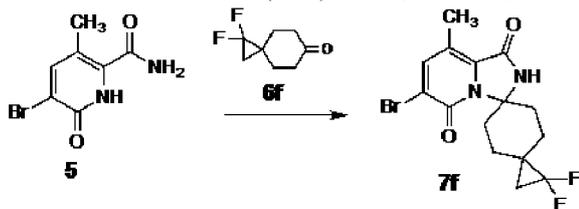
Указанное в заголовке соединение (7j) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (205 мг, 0,89 ммоль), бензил-6-оксо-1-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (6j, 345 мг, 1,33 ммоль), H₂SO₄ (0,024 мл, 0,44 ммоль) и 1,4-диоксана (9,0 мл). Выход бензил-6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[азирин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоксилата (7j): (187 мг, 0,40 ммоль, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,86 (m, 1H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,76 мин, m/z 337,1 [M]⁺.



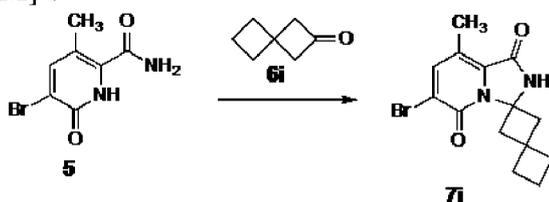
Синтез 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (7к).

Указанное в заголовке соединение (7к) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (6к, 414 мг, 1,73 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (7к): (101 мг, 0,29 ммоль, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,05-2,80 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,41 (dd, J=25,2,

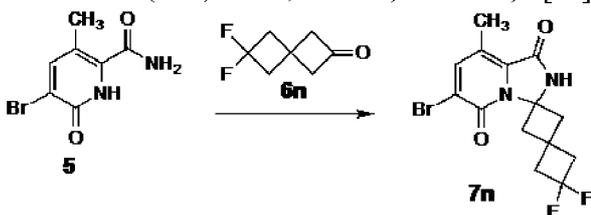
12,9 Гц, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,59 мин, m/z 352,2 [M]⁺.



Синтез 6''-бром-2,2-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7f). Указанное в заголовке соединение (7f) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (125 мг, 0,54 ммоль), 1,1-дифторспиро[2,5]октан-6-она (6f, 86 мг, 0,54 ммоль), H₂SO₄ (0,01 мл, 0,27 ммоль) и 1,4-диоксана (1,1 мл). Выход 6''-бром-2,2-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7f): (39 мг, 0,10 ммоль, 19%). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,80 мин, m/z 373,0 [M]⁺.

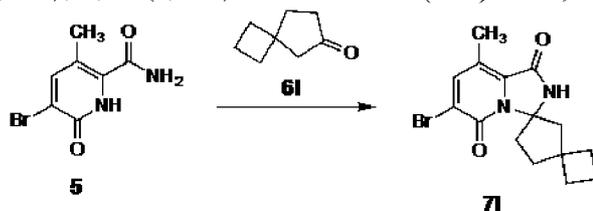


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7i). Указанное в заголовке соединение (7i) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[3,3]гептан-2-она (6i, 191 мг, 1,73 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7i): (101 мг, 0,31 ммоль, 72%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,56 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 1,80 (dt, *J*=14,7, 7,2 Hz, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,76 мин, m/z 323,1 [M]⁺.

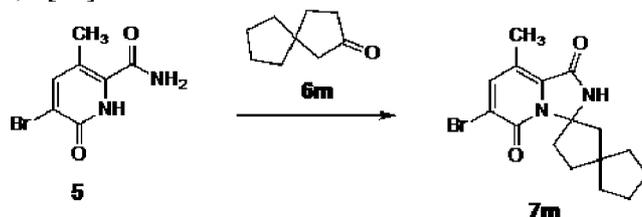


Синтез 6''-бром-3,3-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7n). Указанное в заголовке соединение (7n) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), 6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-она (6n, 108 мг, 0,74 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-3,3-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3'-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7n): (93 мг, 0,26 ммоль, 60%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,53 (d, *J*=14,7 Hz, 2H), 2,78 (dt, *J*=33,0, 12,7 Hz, 4H), 2,52 (s, 1H),

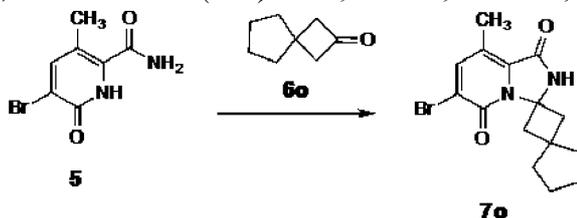
2,49 (s, 1H), 2,34 (s, 3H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,77 мин, m/z 358,8 [M]⁺.



Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7l). Указанное в заголовке соединение (7l) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[3,4]октан-6-она (**6l**, 107 мг, 0,866 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (3,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7l): (101 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 2,82 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 2,70 (dt, *J*=13,1, 8,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16-1,61 (m, 9H), UHPLC-MS (ESI): Rt 0,82 мин, m/z 339,2 [M]⁺.

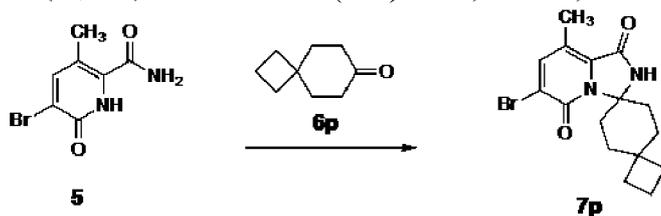


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7m). Указанное в заголовке соединение (7m) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[4,4]нонан-2-она (**6m**, 120 мг, 0,866 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (3,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7m): (91 мг, 59 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 8H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,86 мин, m/z 351,1 [M]⁺.

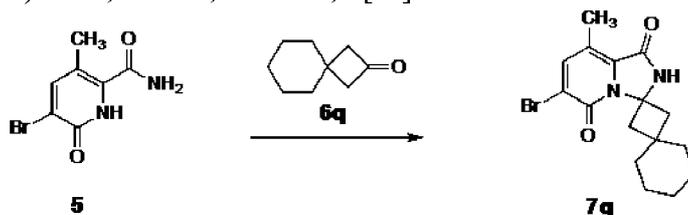


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7o). Указанное в заголовке соединение (7o) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[3,4]октан-2-она (**6o**, 215 мг, 1,73 ммоль), H₂SO₄ (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7o): (100

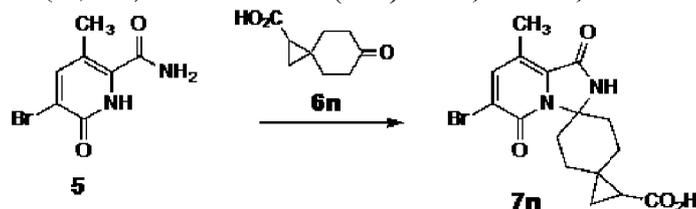
мг, 0,3 ммоль, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,42 (d, $J=13,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,41 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,85 мин, m/z 337,1 $[\text{M}]^+$.



Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7p). Указанное в заголовке соединение (7p) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[3,5]нонан-7-она (6p, 120 мг, 0,87 ммоль), H_2SO_4 (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7p): (73 мг, 0,21 ммоль, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 2,97 (t, $J=11,7$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,82 (s, 4H), 1,78-1,56 (m, 6H), 1,26 (d, $J=12,3$ Hz, 2H), UHPLC-MS (ESI): Rt 0,86 мин, m/z 351,2 $[\text{M}]^+$.

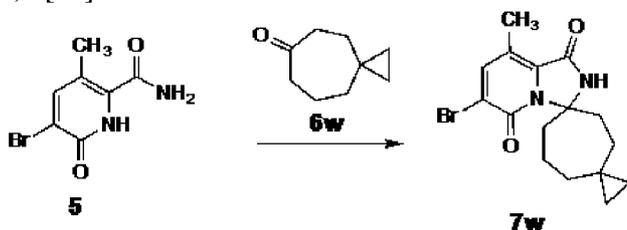


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклогексан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7q). Указанное в заголовке соединение (7q) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль), спиро[3,5]нонан-2-она (6q, 120 мг, 0,87 ммоль), H_2SO_4 (0,012 мл, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклогексан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (7q): (95 мг, 0,27 ммоль, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,23 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (d, $J=13,7$ Hz, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 6H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,89 мин, m/z 351,1 $[\text{M}]^+$.

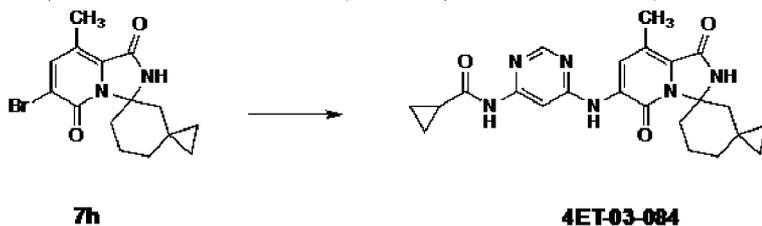


Синтез 6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-2-карбоновой кислоты (7n). Указанное в заголовке соединение (7n) получали по общей методике А с использованием 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (460 мг, 1,99 ммоль), 6-

оксоспиро[2,5]октан-1-карбоновой кислоты (**6n**, 668 мг, 3,97 ммоль), H₂SO₄ (0,05 мл, 0,1 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл). Выход 6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоновой кислоты (**7n**): (210 мг, 0,55 ммоль, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 3,49-3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24-1,44 (m, 7H), 1,30-1,04 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,67 мин, m/z 381,0 [M]⁺.

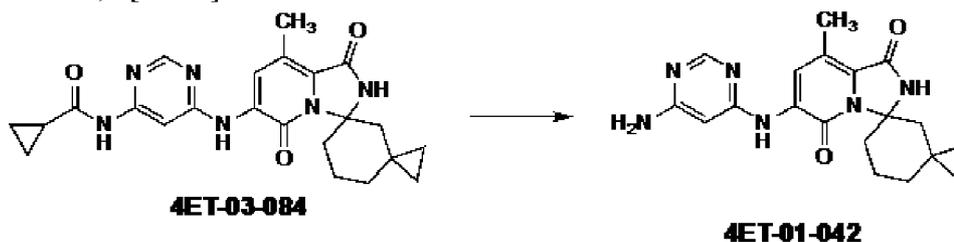


Синтез 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**7w**). К перемешиваемому раствору **5** (25 мг, 0,108 ммоль) в сухом изопропанол добавляли кетон **6w** (18 мг, 0,130 ммоль), а затем Ti(iOPr)₄ (46 мг, 0,162 ммоль). Смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 12 часов. В результате очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии (градиентное элюирование, от 5% до 50% гексан/этилацетат) получали 8 мг соединения **7w** (28%): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 2,99-2,69 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,81 (dd, *J*=14,8, 10,8 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J*=14,4, 9,2 Hz, 2H), 1,59 (dd, *J*=14,0, 8,0 Hz, 2H), 1,36 (dd, *J*=14,4, 8,0 Hz, 2H), 0,31 (d, *J*=7,6 Hz, 4H).

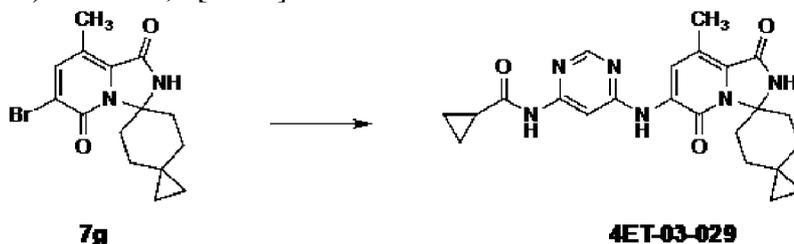


Синтез *N*-(((6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид) (**4ET-03-084**): Смесь 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридина]-1'',5''-диона (**7h**) (60 мг, 0,18 ммоль), *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (38,0 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (174,0 мг, 0,53 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (ксантфос) (21,2 мг, 0,04 ммоль) и Pd(OAc)₂ (4,0 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) продували инертным газом (азотом или аргоном) в течение 20 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 95 °C в течение 12 часов, затем охлаждали до 23 °C и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией Biotage (градиентное элюирование, от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением **4ET-03-084** (48,0 мг, 0,11 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,49 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,03 (dt, *J*=4,2, 13,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,02 (pent, *J*=6,2 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 0,89 (m, 1H),

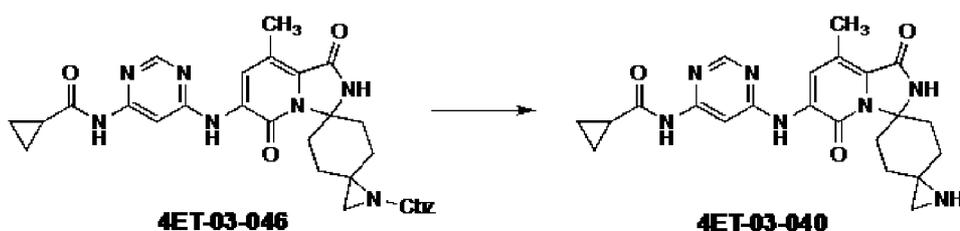
0,84 (m, 4H), 0,75 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,28 (m, 1H), 0,19 (m, 1H); UHPLC-MS (ESI): m/z 435,3 $[M+H]^+$



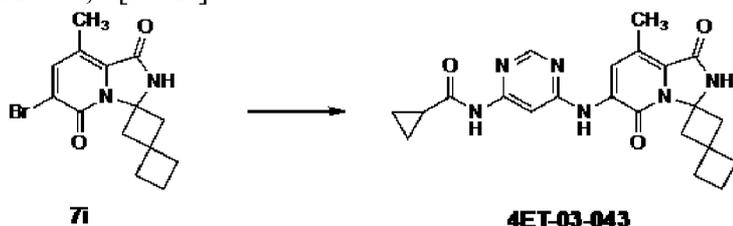
Синтез 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-042**): К суспензии **4ET-03-084** (30 мг, 0,07 ммоль) в EtOH/THF/H₂O (1 мл, об:об:об/2:1:1) добавляли 6*N* водный раствор KOH (0,23 мл, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 16 часов, добавляли дополнительный 6*N* водный раствор KOH (0,23 мл, 1,38 ммоль) и перемешивали еще 6 часов, пока HPLC/MS не показала полное расходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии Biotage (градиентное элюирование, от 0% до 15% 3*M* NH₃/MeOH в CH₂Cl₂), получая **4ET-01-042** (19 мг, 0,05 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,57 (br, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,49 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,04 (dt, $J=4,2, 13,3$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 0,74 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,27 (m, 1H), 0,18 (m, 1H); UHPLC-MS (ESI): m/z 367,2 $[M+H]^+$.



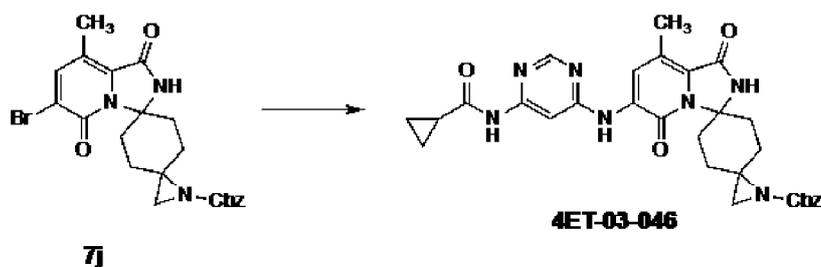
Синтез *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (4ET-03-029): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-дион с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-029**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,22 (dt, $J=13,4, 4,4$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (t, $J=13,6$ Hz, 2H), 2,02 (pent, $J=6,4$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 0,90 (d, $J=13,4$ Hz, 2H), 0,83 (m, 4H), 0,39 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): R_t 0,77 мин, m/z 435,3 $[M+H]^+$.



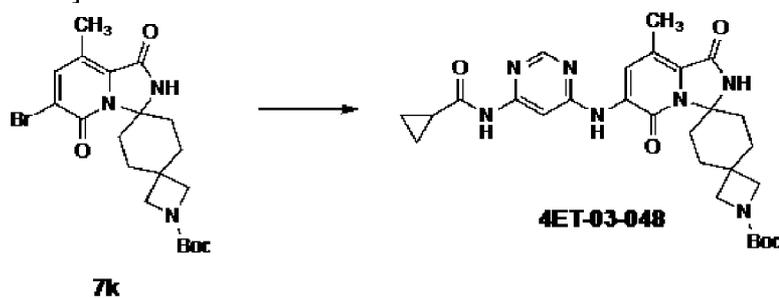
Синтез N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (**4ET-03-040**): К раствору N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (**4ET-03-046**) (50 мг, 0,087 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли Pd/C (10% активированный на угле, 10 мг, 0,0087 ммоль). Суспензию дегазировали и повторно продували газообразным водородом (этот процесс повторяли три раза). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 23°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали раствором 1M NH₃/MeOH до полного извлечения желаемого продукта (TLC-анализ 10% 1M NH₃/MeOH в CH₂Cl₂). Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией Biotage (градиентное элюирование, от 0 до 25% 3M NH₃/MeOH в CH₂Cl₂) с получением желаемого соединения **4ET-03-040** в виде белого порошка (11 мг, 0,025 ммоль, 30%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (br, 1H), 9,14 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,35-2,19 (m, 3H), 2,02 (pent, J=6,2 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,2 Hz, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,61 мин, m/z 436,3 [M+H]⁺.



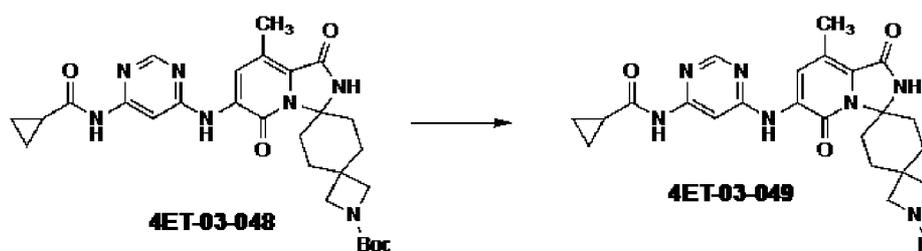
Синтез N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (**4ET-03-043**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-043**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,50 (d, J=16,6 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 3,55 (d, J=13,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (d, J=13,6 Hz, 2H), 2,24-2,11 (m, 4H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,79 (dt, J=14,9, 7,6 Hz, 2H), 0,83 (d, J=6,1 Hz, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,77 мин, m/z 421,3 [M+H]⁺.



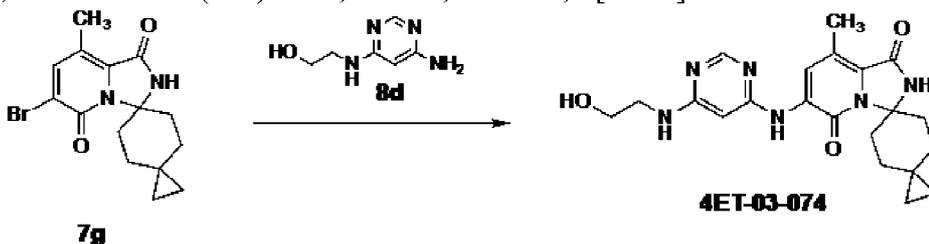
Синтез *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамиды (**4ET-03-046**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамиды, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион был заменен на бензил 6"-бром-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1-карбоксилат с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-046**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,21 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,73-3,59 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (pent, *J*=6,2 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,58 (m, 2), 0,84 (d, *J*=6,2 Hz, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,78 мин, *m/z* 570,4 [M+H]⁺.



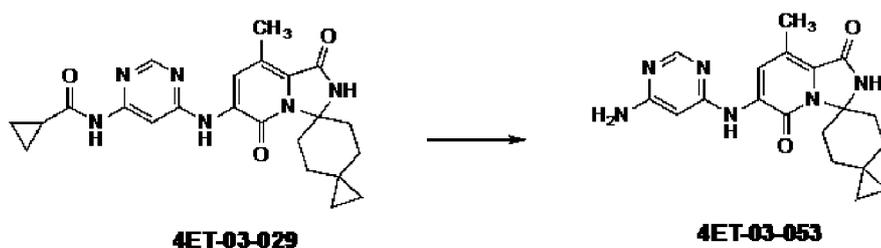
Синтез трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1-карбоксилата (**4ET-03-048**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамиды, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион был заменен на трет-бутил 6"-бром-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1-карбоксилат (**7k**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-048**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J*=13,1 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,45-1,31 (m, 10H), 1,19-1,08 (m, 2H), 0,87-0,77 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,78 мин, *m/z* 550,4 [M+H]⁺.



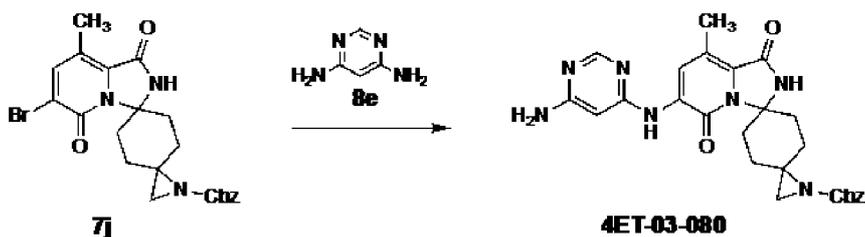
Синтез *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (**4ET-03-049**): Раствор трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1-карбоксилата (**4ET-03-048**) (12,5 мг, 0,023 ммоль) в смеси трифторуксусная кислота/CH₂Cl₂ [70:30] (1 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки с сильным катионообменом (SCX), элюируя CH₂Cl₂, MeOH и, наконец, 1M NH₃ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-049** (8 мг, 0,018 ммоль, 78%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=15,6 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, *J*=6,7 Hz, 4H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, *J*=12,7 Hz, 2H), 0,83 (d, *J*=5,8 Hz, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,61 мин, *m/z* 450,3 [M+H]⁺.



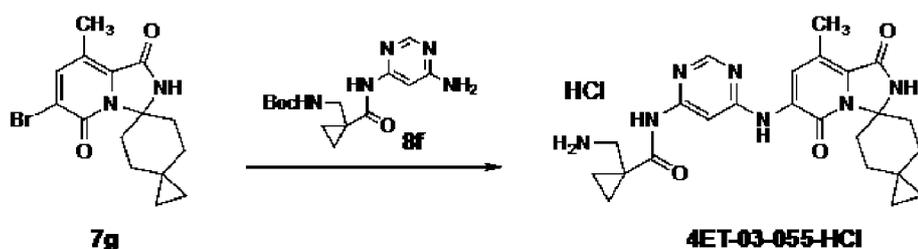
Синтез 6"-((6-((2-гидроксиэтил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-диона (**4ET-03-074**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион был заменен на 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 2-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)этан-1-ол (**8d**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-074**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,39 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 0,87 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 0,37 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 0,28 (d, *J*=7,7 Hz, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,66 мин, *m/z* 411,3 [M+H]⁺.



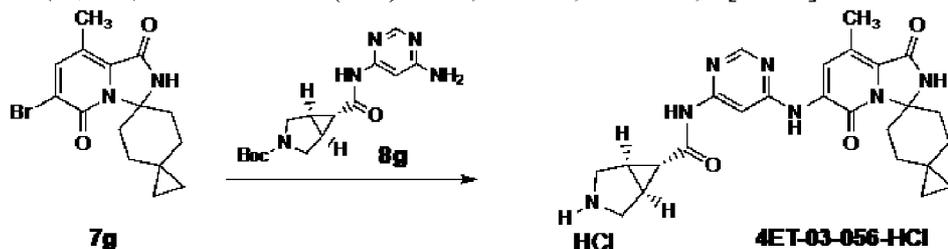
Синтез 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-03-053**): Указанное в заголовке соединение получали по методике 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона, за исключением того, что *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (**4ET-03-029**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-053** (12 мг, 0,033 ммоль, 75%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,50 (br, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,23 (dt, *J*=13,4, 4,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (t, *J*=13,4 Hz, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,29 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,61 мин, *m/z* 367,3 [M+H]⁺.



Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-2''*H*-диспиро[азириндин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-03-080**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на бензил 6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[азириндин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1-карбоксилат (**7j**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на пиримидин-4,6-диамин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-080**. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,50 (br, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,73-3,55 (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30(m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,66 мин, *m/z* 502,3 [M+H]⁺.

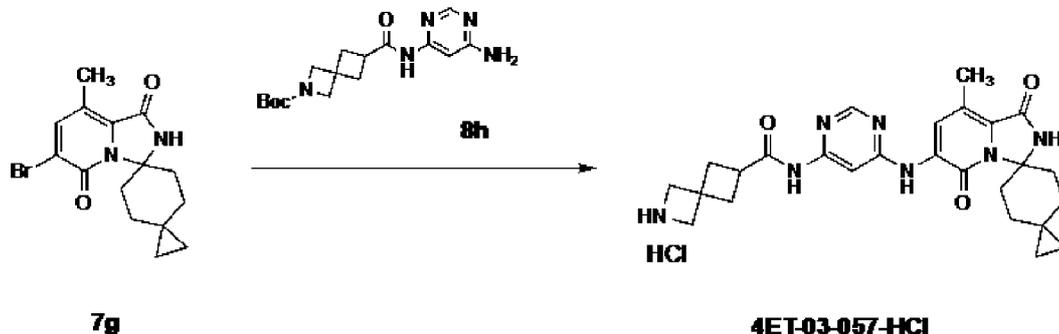


Синтез 1-(аминометил)-*N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (**4ET-03-055-HCl**): трет-бутил ((1-((6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)циклопропил)метил)карбамат готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7g**) (70 мг, 0,21 ммоль), и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на трет-бутил((1-((6-аминопиримидин-4-ил)карбамоил)циклопропил)метил)карбамат (**8f**) (83 мг, 0,27 ммоль), Cs₂CO₃ (203 мг, 0,62 ммоль), бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (24 мг, 0,041 ммоль), Pd(OAc)₂ (4,7 мг, 0,027 ммоль), и 1,4-диоксан (2,0 мл) образовывали Вос-защищенный промежуточный трет-бутил ((1-((6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)циклопропил)метил)карбамат (110 мг, 0,19 ммоль, 95%). Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в смеси CH₂Cl₂/метанол (об:об/1:1, 2 мл) и добавляли HCl (0,15 мл, 4М раствор в 1,4-диоксане). Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) после завершения реакции, что определяли методом HPLC/MS. Полученные преципитаты собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-055** в виде гидрохлоридной соли (98 мг, 0,19 ммоль, 93%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s, 1H), 10,02 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 1,11 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,29 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,63 мин, m/z 464,3 [M+H]⁺.



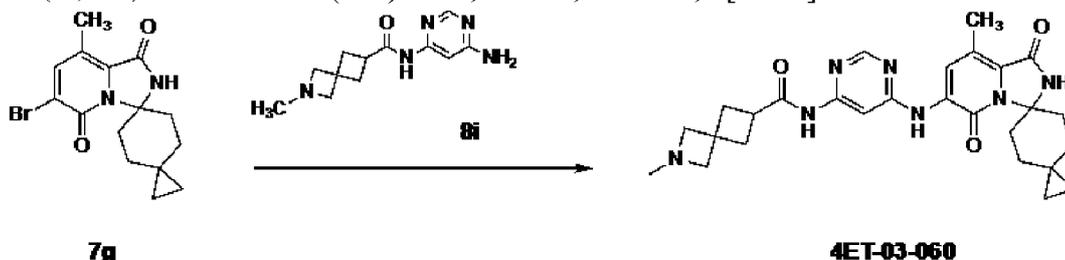
Синтез (1*R*,5*S*,6*r*)-*N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-

ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид (**4ЕТ-03-056-НСl**): трет-бутил (1R,5S,6r)-6-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион был заменен на и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 6"-бром-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион (**7g**) (70 мг, 0,21 ммоль), трет-бутил-(1R,5S,6r)-6-((6-аминопиримидин-4-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (**8g**) (86 мг, 0,27 ммоль), Cs₂CO₃ (203 мг, 0,62 ммоль), бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (24 мг, 0,041 ммоль), Pd(OAc)₂ (4,7 мг, 0,027 ммоль), и 1,4-диоксан (2,0 мл) образовывали Вос-защищенный промежуточный трет-бутил (1R,5S,6r)-6-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (115 мг, 0,20 ммоль, 96%). Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в смеси CH₂Cl₂/метанол (об:об/1:1, 2 мл) и добавляли HCl (0,15 мл, 4М раствор в 1,4-диоксане). Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) после завершения реакции, что определялось путем мониторинга с помощью HPLC/MS, полученные преципитаты собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения **4ЕТ-03-056** в виде гидрохлоридной соли (95 мг, 0,19 ммоль, 88%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,67 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,21 (dt, *J*=14,0, 4,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (t, *J*=14,0 Hz, 2H), 2,09 (t, *J*=3,2 Hz, 1H), 1,42 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 0,89 (d, *J*=13,2 Hz, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,29 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): UHPLC-MS (ESI): Rt 0,64 мин, m/z 476,4 [M+H]⁺.



Синтез *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид (**4ЕТ-03-057-НСl**): трет-бутил 6-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-

карбоксилат готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион был заменен на 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион (**7g**) (70 мг, 0,21 ммоль), и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на трет-бутил-6-((6-аминопиримидин-4-ил)карбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат **8h** (90 мг, 0,27 ммоль), Cs₂CO₃ (203 мг, 0,62 ммоль), бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (24 мг, 0,041 ммоль), Pd(OAc)₂ (4,7 мг, 0,027 ммоль), и 1,4-диоксан (2,0 мл) образовывали Вос-защищенный промежуточный трет-бутил 6-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (92 мг, 0,15 ммоль, 75%). Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в смеси CH₂Cl₂/метанол (об:об/1:1, 2 мл) и добавляли HCl (0,15 мл, 4М раствор в 1,4-диоксане). Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) после завершения реакции, что определялось путем мониторинга с помощью HPLC/MS, полученные преципитаты собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения **4ЕТ-03-057** в виде гидрохлоридной соли (77 мг, 0,14 ммоль, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (br, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,33 (br, 1H), 8,92 (br, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,21 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,42 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 0,90 (d, *J*=13,6 Hz, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,65 мин, *m/z* 490,4 [M+H]⁺.



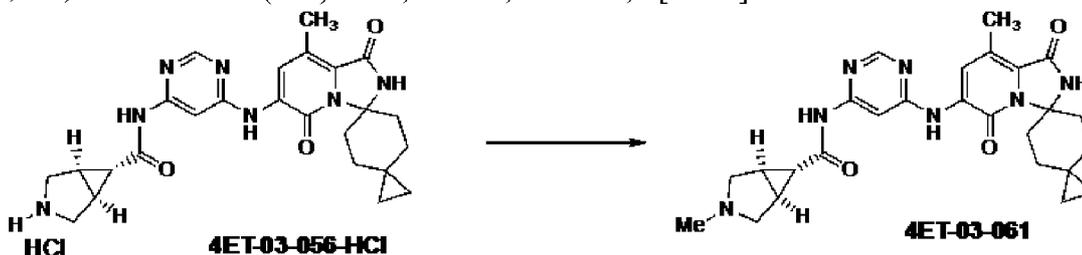
Синтез

2-метил-*N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-

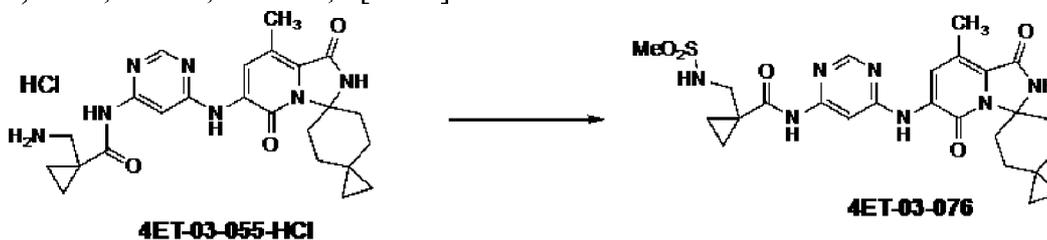
ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамида (**4ЕТ-03-060**):

Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион был заменен на 6"-бром-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион (**7g**) (48 мг, 0,19 ммоль), и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)-2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид (**8i**) (50 мг, 0,14 ммоль), Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль),

бис(дифенилфосфино))-9,9-диметилксантен (17,1 мг, 0,029 ммоль), Pd(OAc)₂ (3,3 мг, 0,014 ммоль) и 1,4-диоксан (1,5 мл) образовывали указанное в заголовке соединения **4ЕТ-03-060** (18 мг, 0,035 ммоль, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,13 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,42 (d, J=12,0 Hz, 2H), 0,91 (d, J=13,2 Hz, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,65 мин, m/z 504,4 [M+H]⁺.

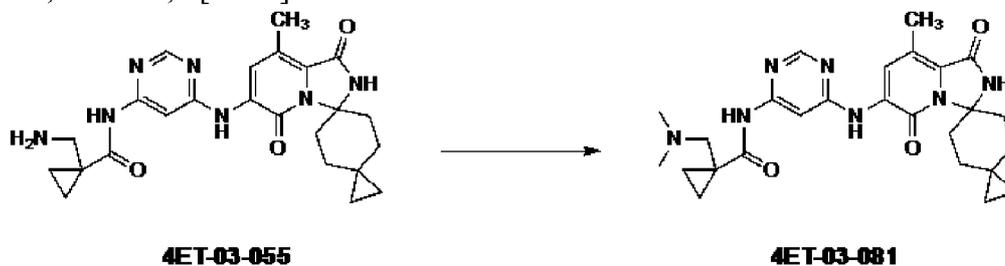


Синтез (1R,5S,6r)-3-метил-N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид (**4ЕТ-03-061**): К раствору (1R,5S,6r)-N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид HCl (**4ЕТ-03-056-HCl**) (50 мг, 0,10 ммоль) в смеси CH₂Cl₂/метанол (об:об/2:1, 1,5 мл) добавляли формальдегид (40% водн. 0,10 мл, 1,57 ммоль) и уксусной кислоты (3,15 мг, 0,052 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С перед добавлением NaCNBH₃ (13,2 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении и полученный материал очищали флэш-хроматографией Biotage (силикагель, от 0% до 20% 3M NH₃/MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **4ЕТ-03-061** (32 мг, 0,065 ммоль, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (br, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,22 (dt, J=13,2, 4,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,42 (d, J=12,0 Hz, 2H), 0,90 (d, J=13,2 Hz, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,65 мин, m/z 504,4 [M+H]⁺.

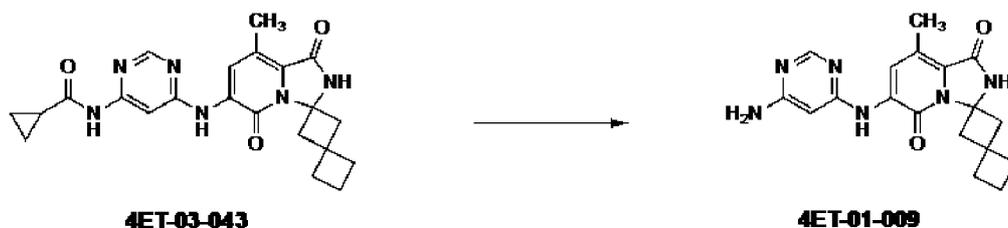


Синтез N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-(метилсульфонамидометил)циклопропан-1-карбоксамид (**4ЕТ-03-076**): К перемешиваемому раствору 1-(аминометил)-N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид HCl (**4ЕТ-03-055-HCl**) (20 мг,

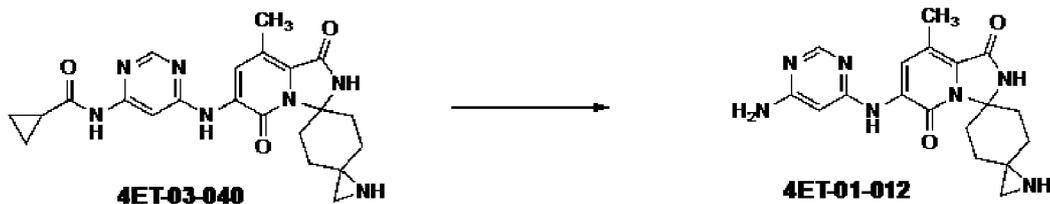
0,037 ммоль) в безводном ацетонитриле (2,0 мл) в инертной атмосфере при 23°C добавляли триметиламин (0,026 мл, 0,187 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,009 мл, 0,112 ммоль). Через 3 часа добавляли пиридин (0,5 мл) и дополнительно метансульфонилхлорид (0,010 мл). После перемешивания в течение 16 часов смесь разбавляли метиленхлоридом (3 мл) и помещали в картридж для сильного катионного обмена (SCX) SPE (2 грамма SCX, CH₂Cl₂/MeOH, затем 1М NH₃ в MeOH). Продукт находился во фракциях CH₂Cl₂ и MeOH вместе с пиридином. Эти фракции объединяли, предварительно адсорбировали на диоксиде кремния и очищали флэш-хроматографией (4 г SiO₂, CH₂Cl₂:этилацетат, градиент 10-100%) с получением указанного в заголовке соединения **4ЕТ-03-076** (1,1 мг, 6%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=6,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 2,13 (t, *J*=13,4 Hz, 2H), 1,40 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,16 (d, *J*=2,9 Hz, 3H), 0,93-0,81 (m, 3H), 0,45-0,22 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,770 мин, *m/z* 542,3 [M+H]⁺.



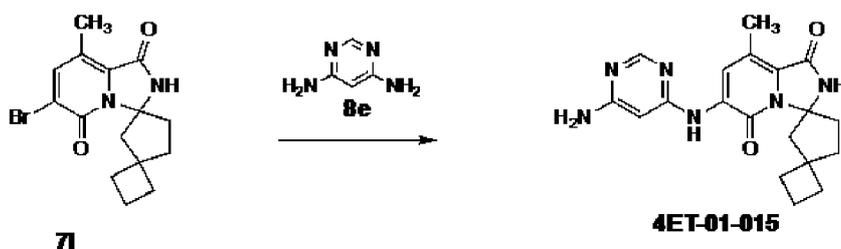
Синтез 1-((диметиламино)метил)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (**4ЕТ-03-081**): К перемешиваемому раствору 1-(аминометил)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (**4ЕТ-03-055**) (15 мг, 0,034 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл), охлажденном до 0 °С, добавляли уксусную кислоту (0,010 мл, 0,172 ммоль) и 40% формальдегид (0,039 мл, 0,517 ммоль). Смесь обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (9 мг, 0,138 ммоль) и оставляли постепенно нагреваться до 23 °С. После перемешивания в течение 16 часов растворитель удаляли, остаток обрабатывали трифторэтанолом (2,0 мл) и обрабатывали боргидридом натрия (6,4 мг, 0,170 ммоль) в одной порции при 23 °С. Через 1 час смесь разбавляли MeOH (3,0 мл) и поместили на SPE-картридж с сильным катионным обменом (SCX) (2 грамма SCX) и элюировали метанолом, затем дихлорметаном, затем 1М NH₃ в метаноле с получением указанного в заголовке соединения **4ЕТ-03-081** (4,3 мг, 27%). ¹H NMR (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,34 (td, *J*=14,0, 12,8, 4,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,02 (td, *J*=13,3, 12,0, 3,7 Hz, 2H), 1,55 (d, *J*=11,3 Hz, 2H), 1,39 (q, *J*=4,0 Hz, 2H), 1,07 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 0,67 (q, *J*=4,0 Hz, 2H), 0,45 (s, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,65 мин, *m/z* 492,3 [M+H]⁺.



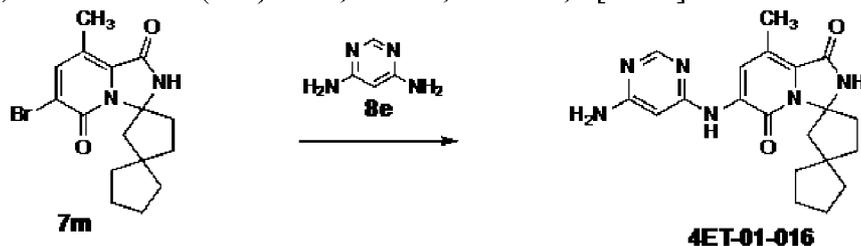
Синтез 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-009**): Указанное в заголовке соединение получали по методике 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона, за исключением того, что *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (**4ET-03-043**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-009** (8 мг, 0,023 ммоль, 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,56 (d, J=14,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 4H), 1,80 (dt, J=14,7, 7,2 Hz, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,63 мин, m/z 353,3 [M+H]⁺.



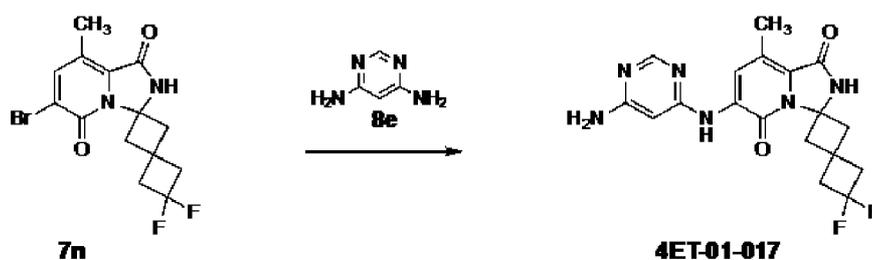
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-012**): Указанное в заголовке соединение получали по методике 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона, за исключением того, что *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''Н-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (**4ET-03-040**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-012** (7 мг, 0,019 ммоль, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,51 (br, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,21 (br, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,55 мин, m/z 368,3 [M+H]⁺.



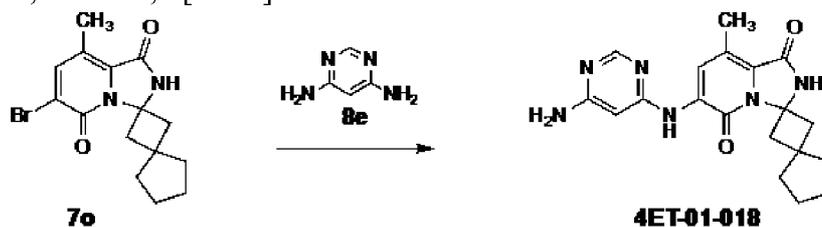
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-015**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7l**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 4,6-Диаминопиримидин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-015** (16 мг, 37%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,16 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 2,90 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,75 (dt, *J*=13,1, 7,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,99-1,64 (m, 5H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,64 мин, *m/z* 367,3 [M+H]⁺.



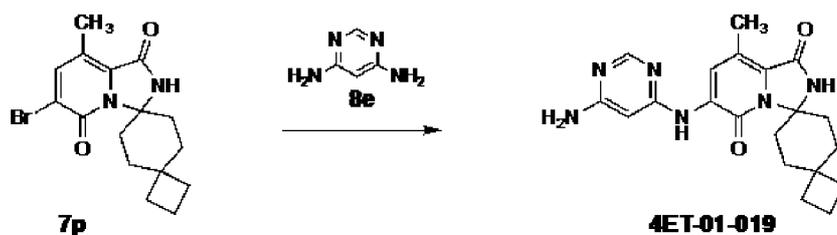
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-016**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 4,6-диаминопиримидин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-016**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,18 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 2,91 (d, *J*=14,0 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 0H), 2,39 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,60 (t, *J*=10,1 Hz, 9H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,66 мин, *m/z* 381,3 [M+H]⁺.



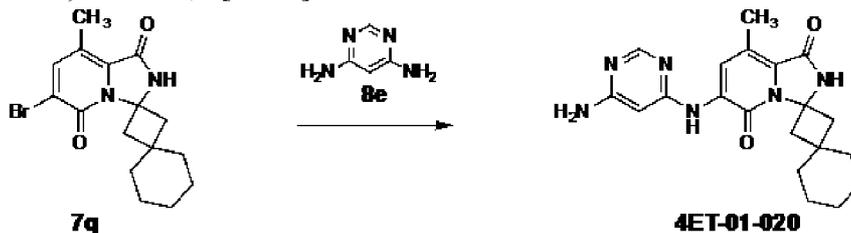
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-017**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на, 6''-бром-3,3-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7n**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида был заменен на 4,6-диаминопиримидин **8e** с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-017**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,61 (d, $J=14,4$ Hz, 2H), 2,88-2,69 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,63 мин, m/z 381,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



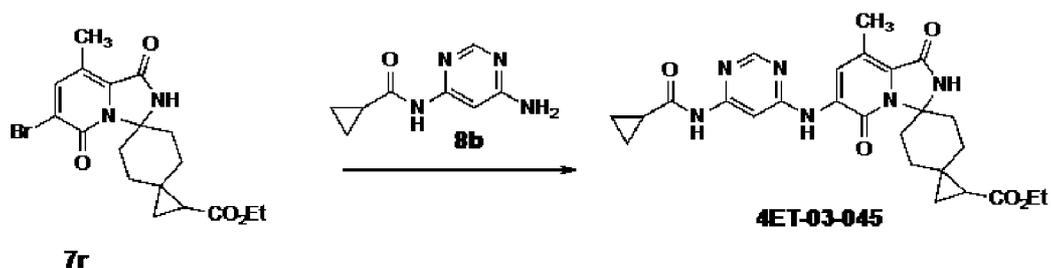
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-018**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7o**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида был заменен на 4,6-диаминопиримидин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-018**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,51 (d, $J=13,7$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,73 мин, m/z 367,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



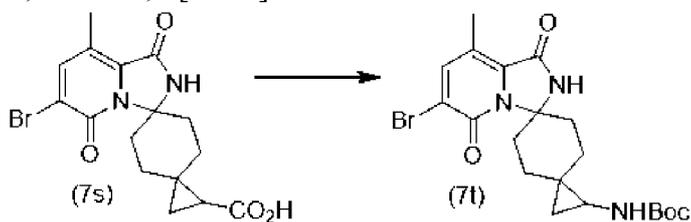
Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-019**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7p**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 4,6-диаминопиримидин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-019**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, *J*=12,9 Hz, 5H), 1,32-1,19 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,66 мин, *m/z* 381,3 [M+H]⁺.



Синтез 6''-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''Н-диспиро[циклогексан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (**4ET-01-020**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''Н-диспиро[циклогексан-1,1'-циклобутан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**7q**) и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 4,6-диаминопиримидин (**8e**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-01-020** (18 мг, 0,05 ммоль, 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,94-9,87 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (d, *J*=13,7 Hz, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,47-1,30 (m, 6H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,67 мин, *m/z* 381,2 [M+H]⁺.

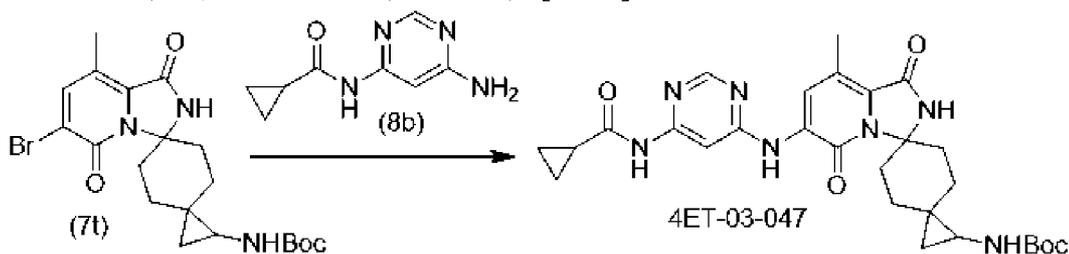


Синтез этил 6''-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-карбоксилата (**4ET-03-045**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на этил 6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-карбоксилат (**7r**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-045** (38 мг, 0,075 ммоль, 25%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 10,09 (bs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,07 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,90-1,29 (m, 6H), 1,20 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,08-0,92 (m, 2H), 0,82 (d, *J*=6,1 Hz, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,77 мин, *m/z* 507,3 [M+H]⁺.

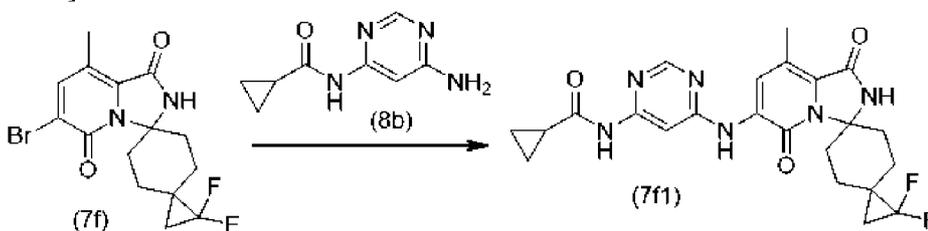


Синтез трет-бутила (6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-ил)карбамата: К раствору 6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-карбоновой кислоты (**7s**) (210 мг, 0,55 ммоль) в толуоле (1,8 мл) добавляли триэтиламин (0,12 мл, 0,83 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,18 мл, 0,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем добавляли *t*-BuOH (0,06 мл, 0,605 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении и добавляли NaHCO₃ (50 мл). После промывания этилацетатом (50 мл x 3) органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали флэш-хроматографией Biotage (градиентное элюирование, 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-ил)карбамата (**7t**) (14 мг, 0,031 ммоль). ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,51 (m, 1H),

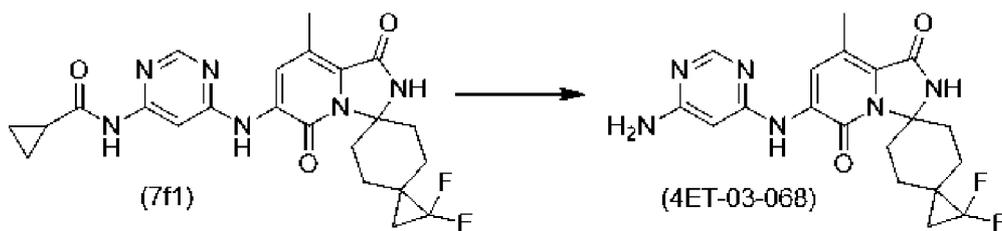
2,48 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,11 (m, 9H), 0,81 (m, 1H), 0,42 (m, 1H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,74 мин, m/z 451,1 [M+H]⁺.



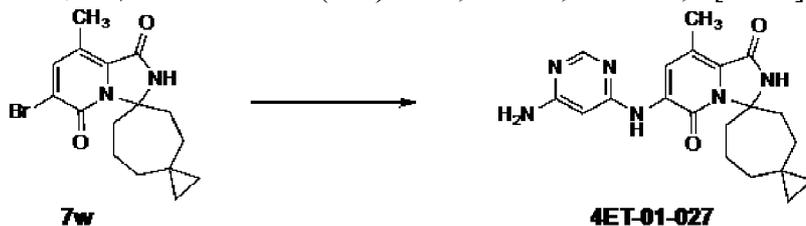
Синтез трет-бутил 6''-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-ил)карбамата (**4ET-03-047**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на трет-бутил (6''-бром-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2-ил)карбамат (**7t**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-047** (2 мг, 0,004 ммоль, 12%). ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 10,06 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,57 (m, 1,0), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,98-0,82 (m, 11H), 0,53 (m, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,75 мин, m/z 549,4 [M+H]⁺.



Синтез *N*-(6-((2,2-дифтор-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (**7f1**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-2,2-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-1'',5''-дион (**7f**) с получением указанного в заголовке соединения (**7f1**) (21 мг, 0,045 ммоль, 43%).



Синтез 6''-((6-аминопиридин-4-ил)амино)-2,2-дифтор-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион (**4ET-03-068**). Указанное в заголовке соединение получали по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на *N*-(6-((2,2-дифтор-8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (**7f1**) с получением указанного в заголовке соединения **4ET-03-068** (15 мг, 0,037 ммоль, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 1,50 (d, *J*=11,5 Hz, 2H), 1,39 (d, *J*=12,9 Hz, 2H), 1,31 (t, *J*=8,3 Hz, 2H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,65 мин, *m/z* 403,3 [M+H]⁺.



Синтез 6''-((6-Аминопиридин-4-ил)амино)-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-4',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-диона (*rac*-**4ET-01-027**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике *N*-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-6''-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''H-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3''-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'',5''-дион и *N*-(6-аминопиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамид был заменен на 4,6-диаминопиримидин: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,50 (br s, 2H), 6,18 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,88 (dd, *J*=14,2, 10,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,0-1,97 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,71 (dd, *J*=14,4, 9,3 Hz, 2H), 1,59 (dd, *J*=14,0, 7,7 Hz, 2H), 1,35 (dt, *J*=15,5, 8,5 Hz, 2H), 0,32 (d, *J*=6,2 Hz, 4H).

UHPLC-MS (ESI):

Энантиомеры *rac*-**4ET-01-027** («Энантиомер 1 **4ET-01-027**» и «Энантиомер 2 **4ET-01-027**») получали разделением с помощью хиральной аналитической и препаративной HPLC. Разделение проводили в *America Discovery* (Милфорд, штат Массачусетс).

Подробности аналитических и препаративных методов представлены ниже.

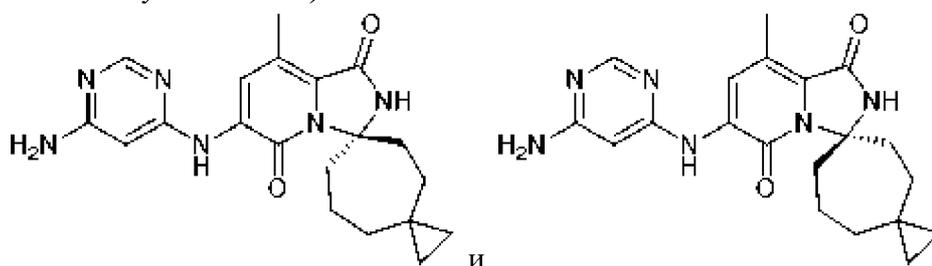
Подробности метода аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (SFC):

Колонка	4,6 × 100 мм Chiralcel OD-H от Chiral Technologies (Вест-Честер, штат Пенсильвания)
Соразтворитель CO ₂ (Растворитель В)	Метанол/ацетонитрил (1:3) с 0,1% изопропиламина
Градиентный метод	5-65% соразтворитель при 4 мл/мин.
Давление в системе	125 бар
Температура колонки	40 °С
Разбавитель образца	Метанол: Дихлорметан (1:1)

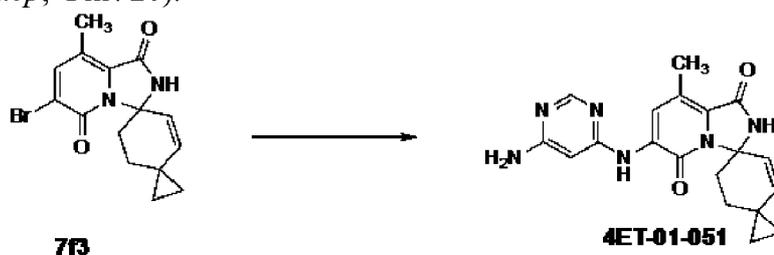
Подробности метода препаративной SFC:

Колонка	2,1 × 25,0 см Chiralcel OX-H от Chiral Technologies (Вест-Честер, штат Пенсильвания)
Соразтворитель CO ₂ (Растворитель В)	Метанол/ацетонитрил (1:3) с 0,25% изопропиламина
Изократический метод	40% соразтворитель при 80 г/мин.
Давление в системе	100 бар
Температура колонки	25 °С
Разбавитель образца	Метанол: Дихлорметан (1:1)

Структуры энантиомера 1 4ЕТ-01-027 и энантиомера 2 4ЕТ-01-027 следующие (стереохимия не установлена):



Первый элюируемый пик имел время удерживания 3,24 минуты, высоту пика 25518 и площадь пика 1333,80 при использовании диодной матрицы при 254 нм (см., например, Фиг. 19). Второй элюируемый пик имел время удерживания 3,43 минуты, высоту пика 9144 и площадь пика 628,45 при использовании диодной матрицы при 254 нм (см., например, Фиг. 20).



Синтез 6''-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8''-метил-2''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-a]пиридин]-2'-ен-1'',5''-диола (**4ЕТ-01-051**): Указанное в заголовке соединение готовили по методике N-(6-((8''-метил-1'',5''-диоксо-1'',5''-дигидро-

2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6''-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида, за исключением того, что 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1'',5''-дион был заменен на 6''-бром-8''-метил-2''*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-2'-ен -1'',5''-дион и *N*-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида был заменен на 4,6-диаминопиримидин; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,44 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 5,36 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (t, *J*=13,0 Hz, 1H), 1,60 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 1,23 (d, *J*=11,8 Hz, 1H), 0,75-0,51 (m, 4H). UHPLC-MS (ESI): Rt 0,88 мин, m/z 365,3 [M+H]⁺.

СОСТАВЫ

Настоящее изобретение также относится к композициям или составам, которые содержат ингибиторы MNK согласно настоящему изобретению. В общем, композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество одного или большего количества спироциклических пиридин-1,5-дионов и их солей по настоящему изобретению, которые эффективны для облегчения нейропатической боли, волчанки, боли, вызванной вирусной инфекцией, острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID19 (ARDS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы; и одного или большего количества вспомогательных веществ.

Для целей настоящего изобретения термины «вспомогательное вещество» и «носитель» используются взаимозаменяемо в описании настоящего изобретения, и указанные термины определяются в данном документе как «ингредиенты, которые используются в практике составления безопасных и эффективных фармацевтических композиций».

Разработчик состава должен понимать, что вспомогательные вещества используются в первую очередь для доставки безопасного, стабильного и функционального фармацевтического препарата, выступая не только как часть общего средства доставки, но также как средство для достижения эффективной абсорбции реципиентом активного ингредиента. Вспомогательное вещество может выполнять такую простую и непосредственную роль, как инертный наполнитель, или вспомогательное вещество, в данном контексте, может быть частью системы стабилизации pH или покрытия, обеспечивающего безопасную доставку ингредиентов в желудок. Разработчик состава также может воспользоваться тем фактом, что соединения по настоящему изобретению обладают улучшенной клеточной активностью, фармакокинетическими свойствами, а также улучшенной биодоступностью при пероральном приеме.

В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных

веществ или разбавителей. Примеры таких носителей хорошо известны специалистам в данной области техники и могут быть получены в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, такими как, например, описанные в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), полное описание которой включено в данный документ посредством ссылки для всех целей. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, приемлемому для применения в фармацевтике с токсикологической точки зрения и не вступающему в неблагоприятное взаимодействие с активным ингредиентом. Соответственно, фармацевтически приемлемыми носителями являются те, которые совместимы с другими ингредиентами состава и являются биологически приемлемыми. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально, в чистом виде или в комбинации с традиционными фармацевтическими носителями. Применимые твердые носители могут включать одно или большее количество веществ, которые также могут действовать как ароматизаторы, смазочные вещества, солюбилизаторы, суспендирующие агенты, наполнители, агенты, способствующие скольжению, агенты, способствующие прессированию, связующие агенты или агенты, разрушающие таблетки, или инкапсулирующие материалы. Соединения могут быть составлены обычным способом, например, способом, аналогичным тому, который применяется для известных ингибиторов MNK. Пероральные составы, содержащие описанное в данном документе соединение, могут включать любую традиционно используемую пероральную форму, включая таблетки, капсулы, буккальные формы, леденцы, пастилки и жидкости для перорального применения, суспензии или растворы. В порошках носителем может быть мелкодисперсное твердое вещество, представляющее собой смесь с мелкодисперсным соединением. В таблетках, описанное в данном документе соединение может быть смешано с носителем, имеющим необходимые свойства прессирования, в подходящих пропорциях и уплотнен до желаемой формы и размера. Порошки и таблетки могут содержать до 99% соединения.

Капсулы могут содержать смеси одного или большего количества соединений, описанных в данном документе, с инертными наполнителями и/или разбавителями, такими как фармацевтически приемлемые крахмалы (например, кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), сахара, искусственные подсластители, порошкообразные целлюлозы (например, кристаллические и микрокристаллические целлюлозы), мука, желатин, камеди и т.п.

Пригодные составы таблеток могут быть изготовлены традиционными методами прессования, влажной грануляции или сухой грануляции и с использованием фармацевтически приемлемых разбавителей, связующих агентов, смазывающих агентов, дезинтеграторов, агентов, модифицирующих поверхность (включая поверхностно-активные вещества), суспендирующих или стабилизирующих агентов, включая, помимо

прочего, стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, поливинилпирролидин, альгиновую кислоту, камедь акации, ксантановую камедь, цитрат натрия, комплексные силикаты, карбонат кальция, глицин, сахарозу, сорбит, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, каолин, маннит, хлорид натрия, легкоплавкие воски и ионообменник. Агенты, модифицирующие поверхность, включают неионогенные и анионные модификаторы поверхности. Репрезентативные примеры агентов, модифицирующих поверхность, включают, помимо прочего, полуксамер 188, хлорид бензалкония, стеарат кальция, цетостеариловый спирт, эмульгирующий воск цетомакрогола, сложные эфиры сорбитана, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, силикат магния-алюминия и триэтаноламин. В описанных в данном документе пероральных препаратах могут использоваться стандартные составы с задержкой высвобождения или замедленным высвобождением для изменения абсорбции соединения (соединений). Пероральный состав также может состоять из введения соединения, описанного в данном документе, в воде или фруктовом соке, содержащего соответствующие солюбилизаторы или эмульгаторы, при необходимости.

Жидкие носители могут использоваться при приготовлении растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров, а также для ингаляционной доставки. Соединение по настоящему изобретению может быть растворено или суспендировано в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь обоих или фармацевтически приемлемых масел или жиров. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы и регуляторы осмоса. Примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают, помимо прочего, воду (частично содержащую добавки, как описано в данном документе, например, производные целлюлозы, такие как раствор карбоксиметилцеллюлозы натрия), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например гликоли) и их производные, а также масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения носитель может представлять собой маслянистый эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристан. Стерильные жидкие носители применимы в стерильных жидких композициях для парентерального введения. Жидкий носитель для композиций под давлением может быть галогенированным углеводородом или другим фармацевтически приемлемым пропеллентом.

Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, можно использовать, например, путем внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции. Стерильные растворы также можно вводить внутривенно. Композиции для перорального введения могут находиться как в жидкой, так

и в твердой форме.

Предпочтительно фармацевтическая композиция находится в стандартной лекарственной форме, например, в виде таблеток, капсул, порошков, растворов, суспензий, эмульсий, гранул или суппозиторияев. В такой форме фармацевтическая композиция может быть разделена на единичные дозы, содержащие соответствующие количества соединения. Единичные лекарственные формы могут представлять собой упакованные композиции, например, упакованные порошки, флаконы, ампулы, предварительно заполненные шприцы или саше, содержащие жидкости. В альтернативном варианте единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу или таблетку саму по себе, или она может представлять собой подходящее количество любых таких композиций в упакованной форме. Такая единичная лекарственная форма может содержать от около 1 мг/кг соединения до около 500 мг/кг соединения и может вводиться в виде однократной дозы или в виде двух или большего количества доз. Такие дозы можно вводить любым способом, подходящим для направления соединения(ий) в кровоток реципиента, в том числе перорально, через имплантаты, парентерально (включая внутривенные, внутривенные и подкожные инъекции), ректально, вагинально и чрескожно.

Понятно, что при введении для лечения или ингибирования конкретного патологического состояния или нарушения эффективная доза может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также различных физических факторов, связанных с индивидуумом, подвергающимся лечению. При терапевтических применениях соединение по настоящему изобретению может быть введено пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов заболевания и его осложнений. Дозировка, используемая при лечении конкретного индивидуума, обычно должна определяться лечащим врачом субъективно. В число задействованных переменных входят конкретное заболевание и состояние здоровья пациента, а также размер, возраст и профиль ответа пациента.

В некоторых случаях может быть желательно ввести соединение непосредственно в дыхательные пути пациента, используя такие устройства, как, помимо прочего, дозированные ингаляторы, ингаляторы, приводимые в действие дыханием, многодозовые ингаляторы с сухим порошком, насосы, дозаторы, приводимые в действие выжимным механизмом, аэрозольные дозаторы и аэрозольные небулайзеры. Для введения путем интраназальной или интрабронхиальной ингаляции соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде жидкой композиции, твердой композиции или аэрозольной композиции. Жидкая композиция может содержать, в качестве примера, одно или большее количество соединений по настоящему изобретению, растворенных, частично растворенных или суспендированных в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых растворителей, и может вводиться, например, с помощью насоса или дозатора для небулайзерного распыления, приводимого в действие сжатием.

Растворителями могут быть, например, изотонический солевой раствор или бактериостатическая вода. Твердая композиция может представлять собой, в качестве примера, порошкообразный препарат, включающий одно или большее количество соединений по настоящему изобретению, смешанных с лактозой или другими инертными порошками, приемлемыми для интрабронхиального применения, и может вводиться, например, с помощью аэрозольного дозатора или устройства, которое разбивает или пробивает капсулу, заключенную в твердую композицию, и подает твердую композицию для ингаляции. Аэрозольная композиция может включать, в качестве примера, одно или большее количество соединений по настоящему изобретению, пропелленты, поверхностно-активные вещества и сорастворители, и может вводиться, например, с помощью дозирующего устройства. Пропелленты могут представлять собой хлорфторуглерод (CFC), гидрофторалкан (HFA) или другие пропелленты, которые являются физиологически и экологически приемлемыми.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить парентерально или внутривенно. Растворы или суспензии этих соединений или фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сложных эфиров могут быть приготовлены в воде, смешиваемой с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксилпропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты обычно содержат консервант, подавляющий рост микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная форма может быть стерильной, а ее вязкость позволяет пропускать ее через шприц. Форма предпочтительно стабильна в условиях производства и хранения и может быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить трансдермально, то есть через поверхность тела и внутренние оболочки телесных путей, включая эпителиальные и слизистые ткани. Такое введение может осуществляться с применением соединений настоящего изобретения, включая фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сложные эфиры, в лосьонах, кремах, пенах, пластырях, суспензиях, растворах и суппозиториях (ректальных и вагинальных).

Трансдермальное введение может быть осуществлено с помощью трансдермального пластыря, содержащего соединение, такое как соединение, описанное в данном документе, и носитель, который может быть инертным к соединению, может быть нетоксичным для кожи и может обеспечивать доставку соединения для системного

всасывания в кровоток через кожу. Носитель может принимать любые формы, такие как кремы и мази, пасты, гели и окклюзионные устройства. Кремы и мази могут представлять собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле». Также могут подойти пасты, содержащие абсорбирующие порошки, диспергированные в нефти или гидрофильной нефти, содержащей данное соединение. Для высвобождения соединения в кровоток можно применять различные окклюзионные устройства, например, полупроницаемую мембрану, покрывающую резервуар, содержащий соединение с носителем или без него, или матрикс, содержащий соединение. В литературе известны и другие окклюзионные устройства.

Соединения, описанные в данном документе, могут вводиться ректально или вагинально в виде обычных суппозиториях. Формулы суппозиториях могут быть изготовлены из традиционных материалов, включая масло какао с добавлением или без добавления восков для изменения температуры плавления суппозитория, а также глицерин. Также могут применяться водорастворимые основы для суппозиториях, такие как полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

Липидные составы или нанокапсулы могут быть применены для введения соединений по настоящему изобретению в клетки хозяина *in vitro* или *in vivo*. Конструкции нуклеиновых кислот могут быть изготовлены с применением способов, известных в данной области техники.

Для повышения эффективности соединений по настоящему изобретению желательно сочетать соединение с другими агентами, эффективными при лечении заболевания-мишени. Например, вместе с соединениями настоящего изобретения можно вводить другие активные соединения (т.е. другие активные ингредиенты или агенты), эффективные для лечения заболевания-мишени. Другие агенты можно вводить одновременно или в другое время по сравнению с соединениями, описанными в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения или подавления патологического состояния или нарушения у млекопитающего, например, человека. В настоящем изобретении соответственно предлагаются способы лечения или подавления патологического состояния или нарушения путем предоставления млекопитающему соединения по настоящему изобретению, включая его фармацевтически приемлемую соль) или фармацевтической композиции, которая включает одно или большее количество соединений по настоящему изобретению в комбинации или ассоциации с фармацевтически приемлемыми носителями. Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтически эффективными соединениями или методами лечения для лечения или ингибирования патологического состояния или нарушения.

Неограничивающие примеры композиций согласно настоящему изобретению включают от около 0,001 мг до около 1000 мг одного или большего количества пиридин-1,5-диона согласно настоящему изобретению и одно или большее количество

вспомогательных веществ; от около 0,01 мг до около 100 мг одного или большего количества пиридин-1,5-диона согласно настоящему изобретению и одно или большее количество вспомогательных веществ; и от около 0,1 мг до около 10 мг одного или большего количества пиридин-1,5-диона согласно настоящему изобретению; и одно или большее количество вспомогательных веществ.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Заболевание или поражение, вызывающее нейропатическую боль, может затрагивать центральную нервную систему, периферическую нервную систему или обе (в отличие от причин ноцицептивной боли, которые затрагивают только периферическую нервную систему). Распространенные причины нейропатической боли включают поражения спинного мозга, рассеянный склероз, ишемию центральной нервной системы, заболевания спинномозгового нерва, диабет, другие метаболические нарушения, инфекцию *herpes zoster*, ВИЧ-ассоциированные невропатии, дефицит питательных веществ, токсины, отдаленные проявления злокачественных новообразований, иммуноопосредованные нарушения, физическую травму нервного ствола, например, во время операции, периферическую ишемию, поражение периферических нервов, компрессию нерва, химиотерапию или другое медикаментозное поражение нерва, радиационное поражение, артрит, аутоиммунное заболевание и инфекцию, обычно в области рядом с пораженными нервами.

Нейропатическая боль часто связана с аномальной чувствительностью ноцицепторов. Ноцицепторы представляют собой специализированные нейроны, которые распознают боль. Чувствительность ноцицепторов не является фиксированной, она может меняться с течением времени. Некоторые причины нейропатической боли влияют на чувствительность ноцицепторов, вызывая «периферическую сенсibilизацию». Периферическая сенсibilизация включает спонтанную патологическую активность, аномальную возбудимость, повышенную чувствительность к химическим раздражителям, повышенную чувствительность к термическим раздражителям, повышенную чувствительность к механическим раздражителям и любые их комбинации.

Таким образом, нарушение периферической сенсibilизации, либо путем уменьшения или предотвращения такой периферической сенсibilизации, либо путем уменьшения степени уже развившейся периферической сенсibilизации, может способствовать лечению нейропатической боли. Хотя настоящее изобретение не ограничивается одним механизмом действия, описанные в данном документе ингибиторы MNK могут нарушать периферическую сенсibilизацию.

MNK фосфорилируют эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E) и факторы, которые связываются с AU-богатыми элементами в 3-нетранслируемой области определенных мессенджерных РНК (мРНК). MNK представляют собой подсемейство киназ Ser/Thr, филогенетически рассматриваемых как Ca^{2+} /кальмодулин-зависимые киназы (CaMK). MNK активируются посредством фосфорилирования с помощью стимулируемого фактором роста Ras/регулируемого внеклеточным сигналом

киназного пути и стресс-индуцированного пути р38.

Сенсибилизацию ноцицепторов можно блокировать путем ингибирования зависимой от активности трансляции мРНК посредством механистического воздействия на путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Путь МАРК передает сигнал эукариотическому комплексу фактора инициации трансляции (eIF) 4F для регулирования сенсибилизации ноцицепторов. Ингибиторы MNK, описанные в данном документе, могут прерывать путь МАРК, тем самым снижая сенсибилизацию ноцицепторов и достигая терапевтического эффекта при нейропатической боли.

Таким образом, настоящее изобретение направлено на способы лечения нейропатической боли или применение методов лечения, описанных в данном документе, при лечении нейропатической боли путем введения эффективного количества ингибитора MNK, описанного в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к способам или применению методов лечения, описанных в данном документе, для ингибирования сайта фосфорилирования eIF4E у пациента путем введения эффективного количества ингибитора MNK, описанного в данном документе. Такие способы могут привести к лечению нейропатической боли.

Варианты осуществления настоящего изобретения пригодны в качестве модуляторов нейропатической боли у вида-хозяина. Вид-хозяин или пациент может принадлежать к любому виду млекопитающих, например, к виду приматов, особенно к человеку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вид-хозяин представляет собой грызуна (например, мышей, крыс и хомяков), кролика, лошадь, корову, собаку, кошку и *т. д.* Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, обеспечивая модель для лечения болезней человека. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вид-хозяин представляет собой лошадь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вид-хозяин представляет собой собаку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вид-хозяин представляет собой кошку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вид-хозяин представляет собой домашний скот (например, крупный рогатый скот, овцы, козы, куры, свиньи, лошади, ослы и т.п.).

Вирусные инфекции повышают уровень интерферонов 1 типа, которые, как известно, напрямую взаимодействуют с ноцицепторами, вызывая боль, вызванную вирусом. Эту боль как в острой фазе активной вирусной инфекции, так и в течение одного или двух месяцев после первоначальной вирусной инфекции, а также в долгосрочной или хронической фазе, через по меньшей мере два месяца после первоначальной вирусной инфекции, можно уменьшить или облегчить путем введения ингибитора MNK по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение при боли, вызванной вирусом, может быть аналогично введению при нейропатической боли.

Волчанка, которая характеризуется аутоиммунной реакцией на любую из различных тканей и органов организма, также характеризуется чрезмерным количеством

интерферонов типа 1 и других воспалительных молекул и, следовательно, также может лечиться введением ингибитора MNK по настоящему изобретению.

ARDS, связанный с COVID-19, аналогичным образом характеризуется сверхпродукцией воспалительных молекул, которую можно уменьшить путем введения ингибитора MNK по настоящему изобретению.

Болезнь Альцгеймера характеризуется внутриклеточными нейрофибриллярными изменениями, внеклеточными бляшками и повышенной гибелью нейронов, что приводит к потере нейронов. Нейрофибриллярные клубки обычно образуются из агрегированного тау-белка, тогда как экстраклеточные бляшки обычно образуются из бета-амилоида. Тау-белок, обнаруженный в нейрофибриллярных клубках, является гиперфосфорилированным. Ингибиторы MNK по настоящему изобретению могут нарушать образование таких клубков и облегчать симптомы или замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера путем нарушения гиперфосфорилирования тау-белка. Другие заболевания и нарушения, возникающие в результате гиперфосфорилирования или неадекватного фосфорилирования тау-белка, можно лечить или предупреждать аналогичным образом с применением ингибиторов MNK по настоящему изобретению.

Болезнь Гентингтона характеризуется неизлечимым разрушением нервных клеток головного мозга, ассоциированным с наличием CAG-повторов в гене гентингтина. Эти мутации вызывают различные нарушения в пути ERK, которые могут неадекватно активировать MNK. Соответственно, ингибиторы MNK по настоящему изобретению могут бороться с некоторыми негативными эффектами активации MNK у пациентов с болезнью Гентингтона и, как следствие, облегчать один или большее количество симптомов заболевания или замедлять прогрессирование заболевания.

Ожирение, вызванное высоким содержанием жиров, также иногда называемое ожирением, индуцированным диетой, ассоциировано с фосфорилированием eIF4E. Соответственно, ингибиторы MNK по настоящему изобретению могут снизить ожирение, вызванное высоким содержанием жира, или предотвратить развитие дальнейшего ожирения.

NAFLD также ассоциирована с ожирением и фосфорилированием eIF4E, и ее можно предотвратить или лечить с помощью ингибитора MNK по настоящему изобретению.

Синдром ломкой X-хромосомы возникает в результате мутаций, которые вызывают эпигенетическое молчание гена Fmr1. Сайлесинг Fmr1 приводит к повышению активности пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), включая активацию MNK, которая фосфорилирует eIF4E. Чрезмерное фосфорилирование eIF4E напрямую связано с когнитивными и поведенческими нарушениями, ассоциированными с синдромом ломкой X-хромосомы. Соответственно, ингибитор MNK по настоящему изобретению может улучшить или предотвратить развитие одного или большего количества когнитивных или поведенческих нарушений, ассоциированных с синдромом ломкой X-хромосомы,

особенно если его вводить на ранних этапах жизни пациента.

Варианты осуществления настоящего изобретения также относятся к применению соединений согласно Структуре (I) или (II) и/или их физиологически приемлемых солей для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или модулируются активностью киназ, взаимодействующих с митоген-активируемыми протеинкиназами (MNK). Кроме того, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению соединений согласно Структуре (I) или (II) и/или их физиологически приемлемых солей для изготовления лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения применяют соединение согласно Структуре (I) или (II) или его физиологически приемлемые соли для изготовления лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения.

Ингибитор MNK, описанный в данном документе, можно вводить в виде однократной дозы или множества доз. Например, при введении множества доз их можно вводить с интервалом 3 раза в 24 часа, 2 раза в 24 часа, 1 раз в 24 часа, 1 раз через день, 1 раз в 3 дня, 1 раз в 4 дня, 1 раз в неделю, 2 раза в неделю или 3 раза в неделю. Ингибитор MNK также можно доставлять непрерывно, например, с помощью насоса непрерывного действия. Схема введения может зависеть от вводимой дозы, тяжести заболевания, ответа на лечение и других факторов или любых их комбинаций.

Доза может представлять собой любое эффективное количество. Однако в конкретных примерах доза может составлять 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг или 500 мг.

Начальная доза может быть больше, чем последующие дозы, или все дозы могут быть одинаковыми. Доза может зависеть от схемы введения, тяжести заболевания, ответа на лечение и других факторов или любых их комбинаций. Ингибитор MNK можно вводить в течение одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, одного года, двух лет или трех лет. Продолжительность введения может зависеть от тяжести заболевания, ответа на лечение и других факторов или любых их комбинаций.

Например, по мере того, как пациент отвечает на лечение, может применяться схема с менее частым введением той же дозы. В альтернативном варианте схема введения может оставаться неизменной, но доза может быть уменьшена по мере ответа пациента на лечение.

В качестве другого примера, пациентам, которые хорошо ответили на лечение и имеют небольшую или отсутствующую нейропатическую боль, или пациентам, которым вводят ингибитор MNK в качестве профилактической меры, чтобы избежать развития нейропатической боли, можно назначать только низкую дозу ингибитора MNK и/или схему с менее частым введением. В альтернативном варианте пациентам, которым в назначают ингибитор MNK профилактической меры во избежание развития

нейропатической боли, могут получать нормальную или высокую дозу или схему с частым введением, но только в течение ограниченного периода времени, например, от одного до шести месяцев, в течение которого наиболее вероятно развитие нейропатической боли.

Ингибитор MNK в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, включая другой ингибитор MNK или терапевтическое средство, которое не является ингибитором MNK, в частности, другое болеутоляющее средство, терапевтическое средство для лечения болезни Альцгеймера, терапевтическое средство для лечения болезни Гантингона, терапевтическое средство для лечения синдрома ломкой X-клетки, волчанки, терапевтическое средство для лечения ARDS, связанного с COVID-19, терапевтическое средство для лечения NAFLD, терапевтическое средство для снижения веса или терапевтическое средство для лечения состояний, связанных с ожирением. Подходящие дополнительные терапевтические средства включают как низкомолекулярные, так и биологические препараты. Ингибитор MNK можно вводить с любыми комбинациями дополнительных терапевтических средств.

Например, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить с одним или большим количеством опиоидов. Подходящие опиоиды включают морфин, опий, гидроморфон, никтоморфин, оксикодон, дигидрокодеин, диаморфин, папаверетум, кодеин, производные фенилпиперидина, кетобемидон, петидин, фентанил, петидин, производные дифенилпропиламина, пиритрамид, декстропропаксифен, безитрамид, метадон, декстропропаксифен, производные бензоморфана, пентазоцин, феназоцин, производные орипавина, бупренорфин, эторфин, производные орипавина, производные морфинана, буторфанол, налбуфин, тилидин, трамадол и дезоцин и любые их комбинации.

В качестве другого примера, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить с одним или большим количеством габапентиноидов. Подходящие габапентиноиды включают габапентин и прегабалин, а также пролекарство габапентина, энакарбил габапентина и любые их комбинации.

В качестве дополнительного примера ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить с одним или большим количеством других низкомолекулярных болеутоляющих средств. Подходящие другие низкомолекулярные болеутоляющие средства включают салицилаты, такие как аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунизал и сальсалат, производные пропионовой кислоты (Ibuprofen, Dexibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Flurbiprofen, Oxaprozin, Loxoprofen), производные уксусной кислоты (Indomethacin, Tolmetin, Sulindac, Etodolac, Ketorolac, Diclofenac, Nabumetone), производные енолевой кислоты (Oxicam) (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam), производные фенамовой кислоты или «фенаматы» (мефенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, флуфенаминовая кислота, толфенаминовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (Celecoxib, Rofecoxib,

Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib, Firocoxib), сульфонанилиды, такие как нимесулид, и ряд других соединений (Licofelone, Lysine clonixinate, Hyperforin, Figwort) и любые их комбинации.

При введении с другим болеутоляющим средством ингибитор MNK согласно настоящему изобретению может позволить снизить дозу или частоту введения другого болеутоляющего средства или уменьшить общую продолжительность времени введения другого терапевтического средства. Такая схема введения может быть особенно полезной, когда дополнительное обезболивающее средство, такое как опиоид, вызывает привыкание.

В качестве другого примера, ингибитор MNK в соответствии с настоящим изобретением можно вводить вместе с противовирусным терапевтическим средством или терапевтическим средством против интерферона 1 типа, таким как абакавир, ацикловир (Aciclovir), адефовир, амантадин, амплиген, ампренавир (Agenerase), умифеновир (Arbidol), атазанавир, атрипла, балоксавир марбоксил (Xofluza), биктарви, боцепревир, булевирид, цидофовир, кобицистат (Tybost), комбивир, даклатавир (Daklinza), дарунавир, делавирдин, дескови, диданозин, докозанол, долутегравир,

доравирин (Pifeltro), эдоксудин, эфавиренз, элвитегравир, эмтрицитабин, энфувирид, энтекавир, этравирин (Intelence), фамцикловир, фомивирсен, фосампренавир, фоскарнет,

ганцикловир (Cytovene), ибацитабин, ибализумаб (Trogarzo), идоксуридин, имиквимод,

имуновир, индинавир, ламивудин, летермовир (Prevymis), лопинавир, ловирид, маравирик, метизазон, мороксидин, нелфинавир, невирапин, нексавир (Kutapressin), норвир, осельтамивир (Tamiflu), пенцикловир, перамивир, пенцикловир, перамивир (Rapivab), плеконарил, подофиллотоксин, ралтегравир, ремдесивир, рибавирин, рилпивирин (Edurant), рилпивирин, римантадин, ритонавир, саквинавир, симепревир (Olysio), софосбувир, ставудин, тарибавирин (Viramidine), телапревир, телбивудин (Tyzeka), тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувад, умифеновир, валацикловир (Valtrex), валганцикловир (Valcyte), викривирик, видарабин, зальцитабин, занамивир (Relenza) или зидовудин.

В качестве другого примера, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить вместе с лекарственным средством для лечения болезни Альцгеймера или других заболеваний, связанных с белком тау, таким как адуканумаб (Aduhelm), донепезил (Aricept), ривастигмин (Exelon), галантамин (Razadyne), мемантин (Namenda), комбинация донепезила и мемантина (Namzaric) или суворексант (Belsomra).

Еще один пример: ингибитор MNK по настоящему изобретению можно назначать вместе с терапевтическим средством для снижения веса или с другим терапевтическим средством для лечения состояний, связанных с ожирением, или с терапевтическим средством для лечения NAFLD, таким как метформин, орлистат (Xenical или Alli), фентермин-топирамат (Qsymia), налтрексон-бупропион (Contrave), лираглутид (Saxenda),

семаглутид (Wegovy), фентермин, бензфетамин, диэтилпропион или фендиметразин.

В качестве другого примера, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить вместе со средством для лечения болезни Гантингтона, таким как тетрабеназин (Xenazine), дейтетрабеназин (Austedo), алоперидол (Haldol), флуфеназин, рисперидон (Risperdal), оланзапин (Zyprexa), кветиапин. (Seroquel), амантадин (Gocovri ER, Osmolex ER), леветирацетам (Keppra, Elepsia XR, Spritam), клоназепам (Klonopin), циталопрам (Celexa), эсциталопрам (Lexapro), флуоксетин (Prozac, Sarafem), сертралин (Zoloft), дивалпрокс (Depakote), карбамазепин (Carbatrol, Eptol) или ламотриджин (Lamictal).

В качестве другого примера, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить вместе с терапевтическим средством для лечения синдрома ломкой X-хромосомы, таким как сертралин (Zoloft), метформин, каннабидиол, акампросат, ловастатин, миноциклин, другими стабилизаторами настроения, другими противотревожными средствами или другими антидепрессантами.

В качестве другого примера, ингибитор MNK по настоящему изобретению можно вводить вместе с терапевтическим средством от COVID 19 ARDS, таким как противовирусное средство, стероид, противовоспалительное средство или антитело, которое специфически связывает антиген SARS-CoV-2.

Описанные в данном документе агенты или другие подходящие агенты вводят в зависимости от патологического состояния, подлежащего лечению. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения одно или большее количество соединений по настоящему изобретению будут вводиться совместно с другими агентами. При применении в комбинированной терапии описанные в данном документе соединения вводят со вторым агентом одновременно или раздельно. Введение в комбинации включает одновременное введение двух или большего количества агентов в одной лекарственной форме, одновременное введение отдельных лекарственных форм и раздельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любой дополнительный агент (например, противовоспалительный агент, обезболивающий агент и т. д.) могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и вводиться одновременно. В альтернативном варианте соединения по настоящему изобретению и дополнительный агент можно вводить одновременно, причем оба агента присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте соединения по настоящему изобретению можно вводить сразу после введения дополнительного агента или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и дополнительный агент вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения Структуры (I) или (II) вводят в виде монотерапии.

Способы вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть выполнены либо *in vitro* либо *in vivo*. Восприимчивость конкретного пациента, субъекта или клетки к лечению соединениями Структуры (I) или (II) может быть, в частности,

определена с помощью тестов *in vitro*, будь то в ходе исследования или клинического применения.

ПРИМЕРЫ

Следующие процедуры можно применять для оценки и выбора соединений в качестве ингибиторов MNK.

Способность описанных в данном документе ингибиторов MNK ингибировать активность MNK1 тестировали с использованием рекомбинантной полноразмерной человеческой киназы MNK1, которая экспрессируется в клетках насекомых. В анализе радиометрической активности тестируемое соединение инкубируют с киназой MNK1, субстратом, кофакторами и меченым радиоизотопом АТР, а % активности киназы определяют на основе степени фосфорилирования субстрата. Данные IC₅₀ представлены в Таблице 4.

Способность описанных в данном документе ингибиторов MNK ингибировать активность MNK2 тестировали с использованием рекомбинантной полноразмерной человеческой киназы MNK2, которая экспрессируется в клетках насекомых. Дополнительная информация представлена в предыдущем абзаце.

Способность описанных в данном документе ингибиторов MNK ингибировать фосфорилирование eIF4E по серину 209 в клеточной линии эмбриональной почки человека (HEK) 293 тестировали подвергая клетки воздействию соединения в течение 2 часов, а затем измеряя фосфорилирование eIF4E с помощью специфичного к фосфорилированию антитела в флуоресцентном ридере для планшетов. Данные IC₅₀ представлены в Таблице 4. Эти эксперименты проводили с клетками HEK-293, высеванными на 96-луночные планшеты. После обработки клетки фиксировали ледяным метанолом в течение 10 минут, а затем промывали 1X фосфатно-солевым буфером (PBS) и пермеабелизировали 0,02% тритоном X-100 в 10% нормальной козьей сыворотке, приготовленной в PBS. Первичное антитело наносили на ночь в концентрации разведения 1:2000 (антитело p-eIF4E от Cell Signaling ab76256). После промывки клетки подвергали воздействию вторичных антител, конъюгированных с alexa-fluor 488, а затем визуализировали на ридере для планшетов Synergy HTX. Флуоресценцию p-eIF4E измеряли и нормализовали на общую флуоресценцию DAPI, чтобы определить процент фосфорилирования eIF4E в каждой лунке. Данные наносили на график в программе Graphpad Prism V8 для определения эффектов концентрации и реакции и расчета значений IC₅₀. Данные IC₅₀ представлены в Таблице 4.

Биологические данные

Таблица 4

Соединение	MNK1 (нМ)	MNK2 (нМ)	Клетки HEK 293 (нМ)
4ET-01-009	13,1	0,8	3,6
4ET-01-012	27,9	3,0	57,1

4ET-01-015	30,9	2,6	3,9
4ET-01-016	33,0	3,5	8,9
4ET-01-017	69,2	7,9	41,6
4ET-01-018	41,8	4,1	4,1
4ET-01-019	43,9	4,2	4,9
4ET-01-020	36,0	3,0	4,3
4ET-01-023	63,8	3,0	36,7
4ET-01-025	73,3	5,5	4,4
<i>rac</i> -4ET-01-027	35,2	1,6	12,6
Энантиомер 1 из 4ET-01-027	73,4	2,4	11,6
Энантиомер 2 из 4ET-01-027	177,0	9,7	25,4
4ET-01-030	48,0	2,3	9,9
4ET-01-036	48,4	3,5	52,2
4ET-01-039	96,6	4,4	9,7
4ET-01-035	22,7	1,8	0,9
4ET-01-038	66,2	4,2	6,0
4ET-01-042	16,5	2,0	0,8
4ET-01-051	58,6	3,1	7,3
4ET-03-040	38,6	2,0	27,4
4ET-03-043	44,9	1,7	0,9
4ET-03-045	130,8	12,1	17,7
4ET-03-046	49,8	1,7	6,4
4ET-03-047	HO	HO	HO
4ET-03-048	144,9	5,2	6,1
4ET-03-049	80,0	2,8	110,5
4ET-03-053	214,9	20,9	10,1
4ET-03-055	126,7	29,5	44,0
4ET-03-056	51,8	3,5	11,1
4ET-03-057	61,6	3,4	8,7
4ET-03-060	31,0	1,7	6,5
4ET-03-061	36,2	1,7	5,2
4ET-03-068	25,3	1,5	3,4
4ET-03-074	45,9	3,1	11,3
4ET-03-076	37,5	12,2	HO

4ET-03-081	30,3	10,1	НО
------------	------	------	----

НО означает «не определено»

Пример 1: Проницаемость гематоэнцефалического барьера

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для различных ингибиторов MNK по настоящему изобретению и eFT508 в качестве сравнения оценивали с помощью фармакокинетического исследования лекарственного средства и метаболизма *in vitro* (DMPK). В частности, исследование проводили на клетках почек собаки Мадина-Дарби (MDCK), которые экспрессируют ген MDR1 (ABCB1), кодирующий отток белка P-гр. MDCK-MDR1 представляет собой стабильно трансфицированную клеточную линию, происходящую из клеток MDCK, со сверхэкспрессией человеческого гена MDR1. Поскольку проницаемость MDCK-MDR1 хорошо коррелирует с воздействием на мозг, ее часто используют в качестве показателя проникновения гематоэнцефалического барьера. В этом анализе тестируемые соединения оценивали при концентрации 5 мкМ и сообщали среднее значение двух экспериментов для P_{app} А-В и P_{app} В-А. Анализ проводили с помощью LC-MS/MS. Значения кажущейся проницаемости (P_{app}) рассчитываются по следующему уравнению: $P_{app} = (dQ/dt)/A/C_0$, где dQ/dt - начальная скорость количества тестируемого соединения, транспортируемого через монослой клетки, А - площадь поверхности фильтрующей мембраны, а C₀ - начальная концентрация тестируемого соединения, рассчитываемая для каждого направления с использованием 4-точечной калибровочной кривой методом LC-MS/MS. Чистое соотношение потока между двумя направленными переносами рассчитывали по следующему уравнению: Соотношение = P_{app} В-А/P_{app} А-В, где P_{app} В-А и P_{app} А-В представляют собой кажущуюся проницаемость тестируемого соединения от базальной к апикальной и от апикальной к базальной стороне клеточного монослоя соответственно. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5

Соединение	P _{app} А-В x 10 ⁻⁶ см/с [#]	P _{app} В-А x 10 ⁻⁶ см/с ^{*#}	Соотношение потока (соотношение В-А/А-В)
4ET-01-015	49,2	51,4	1,0
4ET-01-016	48,6	46,5	1,0
4ET-01-017	29,0	47,2	1,6
4ET-01-018	50,8	66,7	1,3
4ET-01-019	43,9	71,9	1,6
4ET-01-020	46,7	70,7	1,5
4ET-01-022	45,5	52,0	1,1
4ET-01-023	1,6	7,5	4,7

4ET-01-025	28,3	73,9	2,6
<i>rac</i> -4ET-01-027	52,9	62,1	1,2
4ET-01-030	52,6	52,1	1,0
4ET-01-035	52,0	59,1	1,1
4ET-01-036	12,5	55,0	4,4
4ET-01-038	46,5	54,9	1,2
4ET-01-039	26,4	44,7	1,7
4ET-01-042	50,4	68,9	1,4
4ET-01-051	22,7	52,4	2,3
4ET-03-040	0,6	1,6	2,4
4ET-03-043	27,4	56,3	2,1
4ET-03-049	0,3	0,7	2,1
4ET-03-053	63,3	68,1	1,1
4ET-03-055	3,0	57,6	19,0
4ET-03-056	0,5	15,9	31,8
4ET-03-057	0,3	1,1	4,2
4ET-03-068	18,7	71,0	3,8
4ET-03-074	7,6	58,1	7,6
4ET-03-081	17,1	23,4	1,4

#Транспорт от апикальной до базальной стороны; *#Транспорт от базальной до апикальной стороны.

Пример 2: Стабильность микросом печени

Стабильность микросом печени ингибиторов MNK по настоящему изобретению и eFT508 в качестве сравнения тестировали для оценки периода полужизни ($T_{1/2}$) и естественного клиренса (CL_{int}) как в микросомах печени грызунов, так и человека. Значения $T_{1/2}$ и CL_{int} , полученные при анализе микросом печени *in vitro*, используются для прогнозирования скорости метаболизма в печени. Предполагается, что соединения, которые быстро метаболизируются микросомами печени, имеют ограниченное системное воздействие и слабую биодоступность при пероральном приеме. Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Соединение	Микросомы печени мыши $t_{1/2}$ (мин)
4ET-01-015	311
4ET-01-016	679
4ET-01-017	261
4ET-01-018	51,2

4ET-01-019	252
4ET-01-020	47,6
4ET-01-022	20,0
4ET-01-023	99,0
4ET-01-025	52,8
4ET-01-027	66,4
4ET-01-030	449
4ET-01-035	81,9
4ET-01-036	168
4ET-01-038	198
4ET-01-039	227
4ET-01-042	113
4ET-01-051	835
4ET-03-040	77
4ET-03-043	201
4ET-03-044	163
4ET-03-049	146
4ET-03-053	228
4ET-03-056	177
4ET-03-057	219
4ET-03-068	296
4ET-03-074	112
4ET-03-081	74,2

$t_{1/2}$ =период полужизни, где $t_{1/2}$ равен $0,693/\text{наклон}$; CL_{int} =собственный печеночный клиренс (мкл/мин/мг), где CL_{int} равен $0,693/(t_{1/2} \times C_{mp})$; C_{mp} =концентрация микросомального белка (мг/мл).

Пример 3: РК исследование 4ET-03-053 на мышцах-самцах CD-1 с внутривенным и пероральным введением

У мышей после внутривенного введения 1,5 мг/кг, концентрации в плазме снижались многофазным образом с начальной концентрацией (C_0) 708 нг/мл и последней измеряемой концентрацией (C_{last}) 5,29 нг/мл через 24 часа после введения дозы. Соединение продемонстрировало низкий системный клиренс (CL_p) 19,3 мл/мин/кг и высокий объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) 5,63 л/кг, что указывает на умеренный метаболизм и обширное распределение в тканях. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 1,324 ч*мкг/мл с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 6,17 часа.

После перорального введения мышам в дозе 10 мг/кг соединение

продемонстрировало свою среднюю пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) 807 нг/мл в течение 30 минут. После этого его концентрация в плазме снижалась примерно монофазно: последняя измеримая концентрация составляла 33,2 нг/мл через 24 часа, а конечный период полужизни ($t_{1/2}$) составлял 5,14 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 6,62 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 75%. Результаты представлены в Таблицах 7 и 8. Что касается результатов, представленных в Таблице 7, первое животное умерло сразу после медленной внутривенной инъекции в дозе 3 мг/кг. Впоследствии уровень дозы был снижен до 1,5 мг/кг. Сразу после введения дозы все животные лежали на боку неподвижно и тяжело дышали в течение около 1 минуты. После этого всем было трудно ходить по клетке в течение около 2 минут, а через 15 минут они выглядели нормальными.

Таблица 7. 1,5 мг/мл внутривенное введение 4ЕТ-03-053 в смеси 10%DMI:15%EtOH:35%PG:40%N5*

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)	AUC_{last} (ч* нг/мл)
1	5,99	820	24,0	6,17	1482
2	6,26	713	24,0	5,21	1304
3	6,27	591	24,0	4,50	1049
Среднее (n=3)	6,17	708	24,0	5,29	1278
SD	0,160	114	0	0,838	218
%CV	2,59	16,2	0	15,8	17,0

Таблица 7 (продолж.)

№ животного	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	V_{ss} (л/кг)	AUC_{inf}/D (ч* мг/мл)	MRT_{inf} (ч)	CL_p (мл/мин/кг)
1	1534	4,82	1023	4,93	16,3
2	1350	5,21	900	4,69	18,5
3	1089	6,85	726	4,97	23,0
Среднее (n=3)	1324	5,63	883	4,87	19,3
SD	224	1,08	149	0,153	3,39
%CV	16,9	19,1	16,9	4,93	17,6

*DMI: диметилизосорбид; EtOH: этанол; PG: пропиленгликоль; NS: физиологический солевой раствор.

Что касается результатов, представленных в Таблице 8, то сразу после введения дозы не наблюдалось никаких аномальных клинических симптомов. Животные были обнаружены в клетке лежащими на животе, с учащенным дыханием и прищуренными глазами примерно через 30 минут - 2 часа после введения препарата. Все демонстрировали нормальное поведение примерно через 4 часа после введения дозы.

Таблица 8. Пероральное введение 4ЕТ-03-053 в дозе 10 мг/мл в 10% DMA/PG*

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	5,24	0,500	934	93,4	24,0	33,4
2	5,07	0,500	854	85,4	24,0	37,6
3	5,11	0,500	632	63,2	24,0	28,7
Среднее (n=3)	5,14	0,500	807	80,7	24,0	33,2
SD	0,092	0,00	156	15,6	0,00	4,45
%CV	1,80	0,00	19,4	19,4	0,00	13,4
№ животного	AUC_{last} (ч* нг/мл)	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч* мг/мл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)	
1	6422	6674	667	6,70	75,6	
2	7266	7539	754	6,81	85,4	
3	5433	5644	564	6,86	63,9	
Среднее (n=3)	6374	6619	662	6,79	75,0	
SD	917	949	94,9	0,080	10,7	
%CV	14,4	14,3	14,3	1,18	14,3	

*DMA: диметилацетамид; PG: пропиленгликоль.

У мышей 4ET-03-053 имеет соотношение «головной мозг:плазма» 0,039 (соотношение В:Р=0,039) через 2 часа после введения дозы, как показано в Таблице 9 ниже.

Таблица 9. Плазма и ткани головного мозга самцов мышей CD1.

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
Плазма крови	488	584	661	578	Н/П	86,7	15,0	Н/П
Головной мозг	4,61	5,89	6,41	5,64	22,5	0,926	16,4	0,039

Н/П=не применимо

Пример 4: PK исследование 4ET-03-053 на самцах крыс Sprague Dawley (SD) с внутривенным и пероральным введением

У крыс при внутривенном введении 1 мг/кг, концентрации в плазме снижались многофазным образом с высокой начальной концентрацией (C_0) 7,73 мкг/мл и последней измеряемой концентрацией (C_{last}) 350 нг/мл через 24 часа после введения дозы. Соединение продемонстрировало низкий системный клиренс (CL_p) 0,33 мл/мин/кг и

низкий объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) 0,15 л/кг, что указывает на слабый метаболизм и незначительное распределение в тканях. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 51,5 ч*мкг/мл с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 6,36 часа. Результаты представлены в Таблице 10. Второе животное умерло сразу после медленной внутривенной инъекции. Замененная крыса получала дозу. Сразу после введения дозы все животные лежали на боку неподвижно с тяжелым дыханием в течение около 10 мин. После этого все животные еще лежали латерально/вентрально в течение 1 часа с последующим исследованием клетки и периодическим лежанием между 1 и 8 часами. Через 8 часов все животные выглядели нормально.

Таблица 10. 1 мг/мл внутривенное введение 4ET-03-053 в смеси 10%DMI:15%EtOH:35%PG:40%N5

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)	AUC_{last} (ч* нг/мл)
1	6,19	7726	24,0	336	50110
2	6,63	8106	24,0	411	51112
3	6,19	7353	24,0	302	43568
Среднее (n=3)	6,36	7728	24,0	350	48263
SD	0,281	377	0,00	55,8	4097
%CV	4,43	437	0,00	15,9	8,49

Таблица 10 (продолж.)

№ животного	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	V_{ss} (л/кг)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	CL_p (мл/мин/кг)
1	53103	0,136	53103	7,24	0,314
2	55049	0,145	55049	7,97	0,303
3	46264	0,161	46264	7,44	0,360
Среднее (n=3)	51472	0,147	51472	7,55	0,326
SD	4614	0,0124	4614	0,376	0,0305
%CV	8,96	8,42	8,96	4,98	9,37

После перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг соединение быстро достигло своей высокой пиковой концентрации в плазме (C_{max}) 17,5 мкг/мл в течение 30 минут. После этого его концентрация в плазме снижалась примерно монофазно: последняя измеримая концентрация составляла 2,62 мкг/мл через 24 часа, а конечный период полужизни ($t_{1/2}$) составлял 9,10 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 221 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 42,9%. Результаты представлены в Таблице 11. Никаких аномальных клинических симптомов сразу после введения дозы не наблюдалось. Животные были обнаружены в клетке лежащими на животе, с учащенным дыханием и прищуренными глазами примерно через 30 минут - 4 часа после введения препарата. Все животные начали исследование клетки между 4 и 8 часами и выглядели

нормальными примерно через 8 часов после введения дозы.

Таблица 11. Пероральное введение 4ЕТ-03-053 крысам SD в дозе 10 мг/мл в 10% DMA/PG

№ животного	t _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	C _{max/D} (кг/кл)	T _{last} (ч)	C _{last} (нг/мл)
1	9,22	0,500	19600	1960	24,0	2710
2	9,01	0,500	18400	1840	24,0	2950
3	9,07	0,500	14400	1440	24,0	2210
Среднее (n=3)	9,10	0,500	17467	1747	24,0	2623
SD	0,108	0,00	2723	272	0,00	378
%CV	1,19	0,00	15,6	15,6	0000	14,4

Таблица 11 (продолж.)

№ животного	AUC _{last} (ч* нг/мл)	AUC _{inf} (ч* нг/мл)	AUC _{inf} /D (ч* кг/кл)	MRT _{inf} (ч)	F (%)
1	193960	229999	23000	12,1	44,7
2	206657	245044	24504	123	47,6
3	158552	187510	18751	12,1	36,4
Среднее (n=3)	186390	2208151	22085	12,2	42,9
SD	24930	29838	2983,8	0,0989	5,80
%CV	13,4	13,5	13,5	0,810	13,5

Соотношение «головной мозг: плазма» 0,096 (BP=0,096) у крыс SD наблюдается через 2 часа после однократного введения 4ЕТ-03-053 в дозе 10 мг/кг. Результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Плазма и ткани головного мозга крыс SD через 2 часа после однократной пероральной дозы 10 мг/кг.

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
Плазма крови	12200	16900	14400	14500	Н/П	2352	16,2	Н/П
Головной мозг	319	406	323	349	1397	49,1	14,1	0,096

Пример 5: PK исследование 4ЕТ-03-053 на самцах крыс Sprague-Dawley с внутривенным (0,5 мг/кг; 10%DMI/15%EtOH/35%PG/40%NS) и пероральным (1 мг/кг; 10%DMA/PG) введением.

У самцов крыс Sprague-Dawley после внутривенного введения 0,5 мг/кг 4ЕТ-03-053

концентрации в плазме снижались многофазным образом с начальной концентрацией (C_0) 1,24 мкг/мл и последней измеримой концентрацией (C_{last}) 33,2 нг/мл через 24 часа после введения дозы. Соединение продемонстрировало низкий системный клиренс (CL_p) 1,87 мл/мин/кг и умеренный объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) 0,87 л/кг, что указывает на незначительный метаболизм и примерно равномерное распределение между плазмой и тканями. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 4,50 ч*мкг/мл с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 7,33 часа. На ФИГ. 10 показан график зависимости концентрации от времени, а в Таблице 13 представлены фармакокинетические данные.

Таблица 13. РК данные после внутривенного введения 0,5 мг/мл 4ЕТ-03-053 (10%DMI:15%EtOH:35%PG:40%N5)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)	AUC_{last} (ч* нг/мл)
1	7,44	1256	24,0	29,7	3767
2	7,26	1141	24,0	33,1	4033
3	7,29	1313	24,0	36,7	4654
Среднее (n=3)	7,33	1237	24,0	33,2	4151
SD	0,095	87,6	0	3,50	455
%CV	1,29	7,09	0	10,6	11,0

Таблица 13 (продолж.)

№ животного	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	V_{ss} (л/кг)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	CL_p (мл/мин/кг)
1	4084	0,942	8167	7,69	2,04
2	4377	0,905	8753	7,92	1,90
3	5036	0,761	10073	7,67	1,65
Среднее (n=3)	4499	0,870	8998	7,76	1,87
SD	488	0,095	976	0,139	0,196
%CV	10,8	11,0	10,8	1,79	10,5

У крыс Sprague-Dawley после однократного перорального введения 1 мг/кг 4ЕТ-03-053 концентрации в плазме достигли высоких пиковых значений (C_{max}) 683 нг/мл в течение 30 минут. После этого концентрация соединений в плазме снижалась многофазным образом: последняя измеримая концентрация составляла 74,6 нг/мл через 24 часа, а конечный период полужизни ($t_{1/2}$) составлял 9,23 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 6,90 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 76,7%. На ФИГ. 11 показан график зависимости концентрации от времени, а в Таблице 14 представлены фармакокинетические данные. В таблице 15 представлены концентрации в плазме и головном мозге через 2 часа после однократного перорального приема 1 мг/кг. Соотношение концентраций «головной мозг : плазма» составляет 0,083, что указывает на то, что 4ЕТ-03-053 представляет собой не проникающее в головной мозг соединение.

Таблица 14. РК данные после перорального введения 1 мг/мл 4ЕТ-03-053

(10%DMA/PG)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	8,89	0,500	765	765	24,0	71,2
2	9,21	0,500	628	628	24,0	58,6
3	9,58	0,500	656	656	24,0	94,1
Среднее (n=3)	9,23	0,500	683	683	24,0	74,6
SD	0,344	0,00	72,4	72,4	0,00	18,0
%CV	3,73	0,00	10,6	10,6	0,00	24,1

Таблица 14 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч* нг/мл)	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	6112	7023	7023	10,6	78,1
2	4934	5713	5713	10,8	63,5
3	6652	7949	7949	12,4	88,3
Среднее (n=3)	5899	6895	6895	11,2	76,6
SD	879	1124	1124	0,969	12,5
%CV	14,9	16,3	16,3	8,62	16,3

Таблица 15. Концентрации 4ЕТ-03-053 в плазме и тканях головного мозга и соотношение концентраций «головной мозг : плазма».

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
	506	539	652					
Плазма крови	506	539	652	566	Н/П	76,6	13,5	Н/П
Головной мозг	9,82	11,4	14,2	11,8	47,2	2,22	18,4	0,083

Пример 6: PK исследование 4ЕТ-03-053 у самцов крыс Sprague-Dawley, которым вводили дозу один раз в день в течение пяти дней (перорально; 1 мг/кг; 0,5% водная суспензия НРМС).

У самцов крыс Sprague-Dawley после однократного перорального введения 1 мг/кг 4ЕТ-03-053 в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 2,58 мкг/мл в течение 2 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой

концентрации 213 нг/мл через 24 часа с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 5,73 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 33,6 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 65,4%. На ФИГ. 12 показан график зависимости концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 16 представлены фармакокинетические данные.

Таблица 16. PK данные после перорального введения 1 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	5,77	2,00	2750	2750	24,0	237
2	5,92	2,00	2580	2580	24,0	224
3	5,51	2,00	2400	2400	24,0	179
Среднее (n=3)	5,73	2,00	2577	2577	24,0	213
SD	0,208	0,00	175	175	0,00	30,4
%CV	3,64	0,00	6,79	6,79	0,00	14,3

Таблица 16 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч*нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч*кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	35139	37178	37178	8,25	72,2
2	31340	33302	33302	8,31	64,7
3	28992	30451	30451	7,83	59,2
Среднее (n=3)	31824	33644	33644	8,13	65,4
SD	3102	3376	3376	0,261	6,56
%CV	9,75	10,0	10,0	3,21	10,0

У самцов крыс *Sprague-Dawley* после пяти ежедневных пероральных доз 4ЕТ-03-053 по 1 мг/кг в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 4,40 мкг/мл в течение 2 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой концентрации 278 нг/мл через 24 часа с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 6,01 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 43,2 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 84,0%. На ФИГ. 13 показан график зависимости концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 17 представлены фармакокинетические данные. В Таблице 18 представлены концентрации 4ЕТ-03-0053 в плазме и головном мозге через 24 часа после последней дозы из пяти ежедневных пероральных доз. Соотношение концентраций «головной мозг : плазма» составляет 0,086, что указывает на

то, что 4ЕТ-03-053 представляет собой не проникающее в головной мозг соединение.

Таблица 17. РК данные на день 5 после перорального введения 1 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	5,90	2,00	4550	4550	24,0	318
2	6,21	1,00	4500	4500	24,0	291
3	5,91	1,00	4150	4150	24,0	226
Среднее (n=3)	6,01	1,33	4400	4400	24,0	278
SD	0,179	0,577	218	218	0,00	47,3
%CV	2,97	43,3	4,95	4,95	0,00	17,0

Таблица 17 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч* нг/мл)	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	47073	49825	49825	7,89	96,8
2	40882	43537	43537	7,96	84,6
3	34335	36277	36277	7,55	70,5
Среднее (n=3)	40763	43213	43213	7,80	84,0
SD	6370	6780	6780	0,221	13,2
%CV	15,6	15,7	15,7	2,83	15,7

Таблица 18. Концентрации 4ЕТ-03-053 в плазме и тканях головного мозга и соотношение концентраций 4ЕТ-03-053 «головной мозг : плазма» через 24 часа после последней пероральной дозы 1 мг/кг на день 5.

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
	318	291	226					
Плазма крови	318	291	226	278	Н/П	47,3	17,0	Н/П
Головной мозг	7,22	5,79	5,04	6,02	24,1	1,11	18,4	0,086

Пример 7. РК исследование 4ЕТ-03-053 у самцов крыс Sprague-Dawley, которым вводили дозу один раз в день в течение пяти дней (перорально; 10 мг/кг; 0,5% водная суспензия НРМС).

У самцов крыс Sprague-Dawley после однократного перорального введения 10

мг/кг 4ЕТ-03-053 в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 22,3 мкг/мл в течение 2 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой концентрации 1,34 мкг/мл через 24 часа с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 5,11 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 272 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 52,8%. На ФИГ. 14 показан график зависимости концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 19 представлены фармакокинетические данные.

Таблица 19. PK данные после однократного перорального введения 10 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	4,83	1,00	19900	1990	24,0	1120
2	5,11	2,00	21800	2180	24,0	1560
3	5,38	2,00	25100	2510	24,0	1330
Среднее (n=3)	5,11	1,67	22267	2227	24,0	1337
SD	0,277	0,577	2631	263	0,00	220
%CV	5,42	34,6	11,8	11,8	0,00	16,5

Таблица 19 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч* нг/мл)	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	247198	255254	25525	7,18	49,6
2	296855	308776	30878	7,59	60,0
3	240643	251304	25130	7,51	48,8
Среднее (n=3)	261565	271778	27178	7,43	52,8
SD	30737	32102	3210,2	0,216	6,24
%CV	11,8	11,8	11,8	2,91	11,8

У самцов крыс *Sprague-Dawley* после пяти ежедневных пероральных доз 4ЕТ-03-053 по 10 мг/кг в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 22,8 мкг/мл в течение 2 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой концентрации 2,67 мкг/мл через 24 часа с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 6,82 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 308 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 59,9%. На ФИГ. 15 показан график зависимости

концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 20 представлены фармакокинетические данные для 4ЕТ-03-053. В Таблице 21 представлены концентрации в плазме и головном мозге через 24 часа после последней дозы из пяти ежедневных пероральных доз 4ЕТ-03-053.

Таблица 20. РК данные на день 5 после перорального введения 10 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	7,19	1,00	18800	1880	24,0	2390
2	6,73	2,00	25100	2510	24,0	2740
3	6,54	2,00	24600	2460	24,0	2880
Среднее (n=3)	6,82	1,67	22833	2283	24,0	2670
SD	0,335	0,577	3502	350	0,00	252
%CV	4,91	34,6	15,3	15,3	0,00	9,45

Таблица 20 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч* нг/мл)	AUC_{inf} (ч* нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч* кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	233589	258620	25862	9,79	50,2
2	291659	318204	31820	9,17	61,8
3	320410	347920	34792	9,18	67,6
Среднее (n=3)	281886	308248	30825	9,38	59,9
SD	44228	45475	4548	0,355	8,83
%CV	15,7	14,8	14,8	3,78	14,8

Таблица 21. Концентрации 4ЕТ-03-053 в плазме и тканях головного мозга и соотношение концентраций 4ЕТ-03-053 «головной мозг : плазма» через 24 часа после последней из пяти пероральных доз 10 мг/кг.

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
Плазма крови	2390	2740	2880	2670	Н/П	252	9,45	Н/П
Головной мозг	75,6	88,2	93,0	85,6	342	8,99	10,5	0,128

Пример 8. РК исследование 4ЕТ-03-053 у самцов крыс Sprague-Dawley, которым

вводили дозу один раз в день в течение пяти дней (перорально; 25 мг/кг; 0,5% водная суспензия НРМС).

У крыс *Sprague-Dawley* после однократного перорального введения 25 мг/кг 4ЕТ-03-053 в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 25,9 мкг/мл в течение 2 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой концентрации 2,89 мкг/мл через 24 часа с конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 6,82 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 341 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 26,5%. На Фиг. 16 показан график зависимости концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 22 представлены фармакокинетические данные.

Таблица 22. РК данные после однократного перорального введения 25 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	6,94	2,00	24600	984	24,0	2660
2	6,50	1,00	28800	1152	24,0	2870
3	7,03	1,00	24400	976	24,0	3130
Среднее (n=3)	6,82	1,33	25933	1037	24,0	2887
SD	0,284	0,58	2485	99,4	0,00	235
%CV	4,16	43,3	9,58	9,58	0,00	8,16

Таблица 22 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч*нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч*кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	287918	314979	12599	9,26	24,5
2	336460	363793	14552	8,89	28,3
3	313078	345084	13803	9,60	26,8
Среднее (n=3)	312485	341285	13651	9,25	26,5
SD	24277	24628	985	0,357	1,91
%CV	7,77	7,22	7,22	3,86	7,22

У крыс линии *Sprague-Dawley* после последней из пяти ежедневных пероральных доз 4ЕТ-03-053 по 25 мг/кг в виде 0,5% водной суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы концентрации в плазме достигли высоких пиковых показателей (C_{max}) 28,8 мкг/мл в течение 1 часов. После этого концентрация соединения в плазме снизилась до последней измеримой концентрации 5,89 мкг/мл через 24 часа с

конечным периодом полужизни ($t_{1/2}$) 10,5 часа. Общая системная экспозиция (AUC_{inf}) составила 456 ч*мкг/мл при пероральной биодоступности 35,5%. На ФИГ. 17 показан график зависимости концентрации 4ЕТ-03-053 от времени, а в Таблице 23 представлены фармакокинетические данные для 4ЕТ-03-053. В Таблице 24 представлены концентрации в плазме и головном мозге через 24 часа после последней дозы из пяти ежедневных пероральных доз 4ЕТ-03-053.

Таблица 23. РК данные на день 5 после перорального введения 25 мг/мл 4ЕТ-03-053 (0,5% водная суспензия НРМС)

№ животного	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$C_{max/D}$ (кг/кл)	T_{last} (ч)	C_{last} (нг/мл)
1	10,7	1,00	26800	1072	24,0	5340
2	9,67	1,00	29900	1196	24,0	6120
3	11,0	1,00	29600	1184	24,0	6220
Среднее (n=3)	10,5	1,00	28767	1151	24,0	5893
SD	0,718	0,00	1710	68,4	0,00	482
%CV	6,85	0,00	5,94	5,94	0,00	8,18

Таблица 23 (продолж.)

№ животного	AUC_{last} (ч*нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)	AUC_{inf}/D (ч*кг/кл)	MRT_{inf} (ч)	F (%)
1	324395	407906	16316	14,5	31,7
2	403575	489224	19569	13,2	38,0
3	371995	471587	18863	14,8	36,6
Среднее (n=3)	366655	456239	18250	14,1	35,5
SD	39859	42776	1711	0,856	3,32
%CV	10,9	9,38	9,38	6,06	9,38

Таблица 24. Концентрации 4ЕТ-03-053 в плазме и тканях головного мозга и соотношение концентраций 4ЕТ-03-053 «головной мозг : плазма» через 24 часа после последней из пяти пероральных доз 25 мг/кг.

Матрикс	Гомогенат плазмы или ткани, конц. (нг/мл) n=3			Среднее значение (нг/мл)	Среднее значение в ткани (нг/г)	SD (нг/мл)	CV (%)	Средняя конц. в ткани/плазме Соотношение
	5340	6120	6220					
Плазма крови	5340	6120	6220	5893	Н/П	482	8,18	Н/П
Головной	104	127	136	122	489	16,5	13,5	0,183

МОЗГ								
------	--	--	--	--	--	--	--	--

Пример 9: Тестирование эффективности in vivo; Тест на гримасу в после введения IL-6

На ФИГ. 1 представлена оценка соединений по шкале гримасы в соответствующем тесте после введения IL-6. В этих экспериментах использовали мышей мужского и женского пола Института исследования рака (ICR). Мышей разводили в Техасском университете в Далласе и использовали в возрасте от 12 до 24 недель. Мышей приучали к ящикам из плексигласа размером примерно 4 x 6 дюймов с открывающимися крышками. Привыкание происходило в течение 2 дней, при этом животные находились в ящиках не менее 30 минут. «Заслепленный» наблюдатель оценивал исходную гримасу, используя метод, ранее описанный Mogil и его коллегами (Langford DJ, et al. "Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse" *Nat Methods* 7:447-449 (2010)). В день теста мышам давали тестируемые соединения за 1 час до инъекции интерлейкина 6 (рекомбинантный IL-6 человека, R&D Systems), который вводили в дозе 0,1 нг в солевом растворе посредством интраплатарной инъекции, как было описано ранее (Mou JK, et al. "The MNK-eIF4E Signaling Axis Contributes to Injury-Induced Nociceptive Plasticity and the Development of Chronic Pain" *J Neurosci.* 37:7481-7499 (2017)). Тестируемые соединения вводили перорально (п/о) через гибкий зонд для перорального введения, разработанный для мышей. Соединение 4ET-03-053 проявляло эффективность у мышей по результатам теста на гримасу, вызываемую IL-6 (перорально; 10 мг/кг). Кроме того, 4ET-01-035, 4ET-01-027 и 4ET-01-051 продемонстрировали эффективность по результатам теста на гримасу, вызываемую IL-6.

На ФИГ. 2 представлено сравнение величины эффекта по шкале гримасы в соответствующем тесте после введения IL-6. Величину эффекта рассчитывали на мышь путем вычитания исходного балла гримасы из суммы баллов гримасы в моменты времени 1 и 3 часа. Соединение 4ET-03-053 проявляло статистически значимую величину эффекта по шкале гримасы в соответствующем тесте после введения IL-6 (односторонний анализ ANOVA).

Пример 10: Тестирование эффективности in vivo; Тест на условное предпочтение места (CPP) на мышах с периферической нейропатией, индуцированной химиотерапией (CIPN) (CPP/CIPN)

На ФИГ. 3 представлены результаты теста CPP у мышей CIPN, получавших 4ET-03-053. Мышам в течение 8 дней вводили 4 инъекции паклитаксела, составленные в этаноле и носителе коллифере, каждая по 4 мг/кг, для достижения кумулятивной дозы 16 мг/кг. Мышей приучали к ящикам CPP через по меньшей мере 14 дней после первого введения паклитаксела, и эксперимент CPP проводили по парадигме одного сочетания лекарств, как было описано ранее (Megat S, et al. "Nociceptor Translational Profiling Reveals the Regulator-Rag GTPase Complex as a Critical Generator of Neuropathic Pain" *J Neurosci.* 39:393-411 (2019)). 4ET-03-053 вводили в сочетании с возможностью нахождения в белой камере в ящике CPP с идеей, что облегчение боли в белой камере будет

противодействовать естественному отвращению мышей к областям с ярким светом. Мыши CIPN, получавшие 4ET-03-053 (10 мг/кг), проводили больше времени в белой камере по сравнению с темными камерами, что указывает на то, что соединение эффективно облегчает нейропатическую боль. Эффекта 4ET-03-053 у мышей без CIPN, не наблюдалось, что свидетельствует о том, что это соединение не приносит пользы само по себе.

Пример 11: Культивируемые клетки дорсального корешкового ганглия человека (hDRG)

На ФИГ. 4 продемонстрировано, что введение OSM (10 и 50 нг/мл) увеличивает фосфорилирование eIF4E. Обработка клеток hDRG онкостатином M (OSM) увеличивала фосфорилирование eIF4E, что определялось методом иммунофлуоресцентного анализа p-eIF4E с использованием валидированного фосфоспецифического антитела (Cell Signaling ab76256). Для всех экспериментов с DRG человека, DRG получали от доноров органов в Юго-Западном трансплантационном альянсе в соответствии с протоколом, одобренным IRB, в Техасском университете в Далласе. DRG извлекали в течение 3 часов после пережата. DRG извлекали и доставляли в лабораторию Техасского университета, где их культивировали по протоколу, описанному ранее. Культуры выращивали на покровных стеклах для микроскопии. Покровные стекла покрывали поли-D-лизином и ламинином для улучшения адгезии нейронов к покровным стеклам. Культуры нейронов DRG человека выращивали в течение 4-7 дней до обработки OSM. Обработку OSM проводили в культуральной среде в течение 30 мин. Клетки окрашивали антителами по тому же протоколу, что описан выше для клеток HEK293. Визуализацию выполняли с помощью микроскопа Olympus FV1200, а анализ изображения проводили с помощью программного обеспечения CellSens. Статистический анализ выполняли с помощью Graphpad Prism V8.

На ФИГ. 5 продемонстрирована обработка клеток hDRG соединением 4ET-03-053 в указанных концентрациях в течение 30 мин. Обработка клеток hDRG соединением 4ET-03-053 снижает фосфорилирование eIF4E, что определяется иммунофлуоресцентным анализом p-eIF4E с использованием валидированного фосфоспецифического антитела (Cell Signaling ab76256). Выделение DRG человека и другие экспериментальные протоколы были такими же, как описано в данном документе.

На ФИГ. 6 продемонстрирована обработка клеток hDRGs препаратом 4ET-03-053 в присутствии OSM. Обработка клеток hDRG соединением 4ET-03-053 в присутствии OSM снижает фосфорилирование eIF4E, что определяется иммунофлуоресцентным анализом p-eIF4E с использованием валидированного фосфоспецифического антитела. Выделение DRG человека и другие экспериментальные протоколы были такими же, как описано в данном документе.

Пример 12: Биохимический анализ in vivo на мышях для определения уровней фосфорилирования eIF4E в различных тканях через 2 часа после введения 4ET-03-053.

На ФИГ. 7 представлен Вестерн-блот анализ тканей от мышей, получавших 4ET-03-053. Мышам вводили соединение перорально через зонд, а затем через 4 часа их

умерщвляли путем смещения шейных позвонков под газовой анестезией. Ткани резко иссекали и немедленно замораживали. Замороженные образцы позже гомогенизировали с помощью коктейлей ингибиторов протеаз и фосфатаз, присутствующих в буфере для гомогенизации, а затем количественно определяли белок с помощью анализа Брэдфорда. В стандартном методе SDS-PAGE анализировали 20 мкг белка на полосу. Блоты зондировали антителами против р-eIF4E и общего eIF4E и визуализировали с помощью системы визуализации BioRad. У мышей, получавших 4ET-03-053 (ПО; 10 мг/кг), наблюдалось значительное ингибирование фосфорилирования eIF4E в клетках DRG, седалищном нерве и селезенке через 2 часа после введения дозы. Однако ингибирование фосфорилирования eIF4E в головном мозге не наблюдалось, что определялось методом вестерн-блоттинга ткани головного мозга из коры.

Пример 13: Оценка действия соединения 4ET-03-053 в комбинации с самостоятельным введением оксикодона и солевого раствора

Животные

В этом исследовании использовали десять самцов и одиннадцать самок крыс Wistar (Charles River, Холлистер, штат Калифорния). Перед операцией крыс содержали группами по 2-3 особи на клетку, а затем индивидуально для защиты их катетеров в виварии с контролируемой температурой (22 °C) с 12/12-часовым циклом свет/темнота (свет выключали в 8 часов утра) с *неограниченным* доступом к еде и воде. Крысы акклиматизировались в помещении для животных в течение по меньшей мере 7 дней перед операцией. Все процедуры соответствовали Руководству Национального института здравоохранения по уходу и использованию лабораторных животных и были одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных Исследовательского института Скриппс.

Хирургическая процедура

Для хирургического вмешательства крыс анестезировали 2-3% раствором изофлюрана. Им имплантировали силиконовый катетер (внутренний диаметр 0,3 мм × наружный диаметр 0,64 мм; Dow Corning Co. Мидленд, штат Мичиган) в правую наружную яремную вену в асептических условиях. Дистальный конец катетера подкожно вводили в спину крысы, откуда он выходил через металлическую направляющую канюлю (22G; Plastics One Inc., Роанок, штат Вирджиния), которая закреплялась на спине крысы и закрывалась маленьким пластиковым колпачком и металлической крышкой, чтобы внутренняя часть катетера была чистой и защищенной (Caine SB, et al. "Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat" *J Pharmacol Exp Ther.* 270(1):209-18 (1994); Wee S, et al. "Effects of dose and session duration on cocaine self-administration in rats" *J Pharmacol Exp Ther.* 320(3):1134-43 (2007); Zorrilla EP, et al. "Extended access cocaine self-administration differentially activates dorsal raphe and amygdala corticotropin-releasing factor systems in rats" *Addict Biol.* 17(2):300-8 (2012); Valtcheva MV, et al. "Surgical extraction of human dorsal root ganglia from organ donors and preparation of primary sensory neuron cultures" *Nat Protoc.*

11:1877-1888 (2016)). Все разрезы закрывали с помощью ветеринарного тканевого клея. После операции крысам вводили анальгетик (флуниксин, 2,5 мг/кг подкожно). Крысам давали 5-7 дней на восстановление перед самостоятельным введением соединений. За крысами наблюдали и ежедневно промывали катетер в течение периода восстановления, а затем после каждого сеанса самостоятельного введения гепаринизированного солевого раствора (10 ЕД/мл гепарина натрия; American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс, США) в 0,9% бактериостатическом растворе хлорида натрия (Hospira, Лейк-Форест, штат Иллинойс, США), который содержал 52,4 мг/0,2 мл антибиотика цефазолина.

Пройодимость катетеров у крыс проверяли с помощью барбитурата метогекситала натрия ультракороткого действия (Brevital, Eli Lilly, Индианаполис, штат Индиана, 10 мг/мл, 2 мг/крысу) каждые 10-12 дней в ходе исследования. Как правило, полная потеря мышечного тонуса в течение 3 с после инъекции метогекситала натрия указывает на проходимость катетера. Любое животное, не выдержавшее испытания, исключалось из исследования.

Методика эксперимента

Во время экспериментальных сеансов каждую крысу помещали в стандартную оперантную камеру, которую помещали в свето- и звукопоглощающую кабину (28 × 26 × 20 см; Med Associates Inc., Сент-Олбанс, штат Вирджиния). Входная дверь и задняя стенка камеры были изготовлены из прозрачного пластика, остальные стены - из непрозрачного металла. На одной стороне непрозрачной стены камеры были установлены два выдвижных рычага реагирования. Над каждым рычагом был установлен стимулирующий свет. Инъекция лекарственного средства производилась с помощью шприцевого насоса (Razel Scientific Instruments, Джорджия, штат Вирджиния), расположенного в верхней части кабины. Экспериментальные сеансы контролировались и записывались с помощью компьютера с настраиваемым интерфейсом и программным обеспечением в экспериментальной комнате.

Экспериментальные сеансы проводились один раз в день 5-7 дней в неделю в течение темнового (активного) цикла. После промывания 0,9% солевым раствором постоянный катетер крысы подсоединяли к трубке, которая выходила из камеры через металлическую пружину и вертлюг и подключали к шприцевому насосу. После подключения к крысе системы доставки лекарственного средства камеру закрывали и немедленно начинали 2-часовой сеанс. О начале сеанса сигнализировало помещение в камеру двух рычагов реагирования. Нажатие на правый рычаг приводило к введению 0,1 мл препарата в течение 4 с. Во время инъекции над обоими рычагами загорались лампочки со стимулирующим светом, которые горели в течение периода тайм-аута (20 с), следовавшего за каждой инъекцией. Нажатие левого рычага было засчитано, но других запрограммированных последствий не имело. Если крысы не нажимали спонтанно на активный рычаг в течение 30 минут после начала сеанса, осуществляли одну-две прайм-инъекции в течение 3 дней. После сеанса катетер заполняли 0,9% солевым раствором,

содержащим 52,4 мг/0,2 мл антибиотика цефазолина, и крысу возвращали в домашнюю клетку.

Все крысы сначала получали 0,15 мг/кг оксикодона (в свежем виде каждую неделю, отдельно для самцов и самок, исходя из их средней массы тела). Эта доза была выбрана на основании опубликованных литературных данных (Kimbrough A, et al. "Oxycodone self-administration and withdrawal behaviors in male and female Wistar rats" *Psychopharmacology (Berl)*; 237(5):1545-1555 (2020); Blackwood CA, et al. "Escalated Oxycodone Self-Administration and Punishment: Differential Expression of Opioid Receptors and Immediate Early Genes in the Rat Dorsal Striatum and Prefrontal Cortex" *Front Neurosci.* 13:1392 (2020); Blackwood CA, et al. "Oxycodone self-administration activates the mitogen-activated protein kinase/mitogen- and stress-activated protein kinase (MAPK-MSK) signaling pathway in the rat dorsal striatum" *Sci Rep.* 11(1):2567 (2021)). Сеансы с оксикодонам продолжались до тех пор, пока крыса не достигала критерия, при котором в течение 3 дней подряд вариабельность инфузий в эти дни составляла менее 20%. После достижения этого критерия крысы получали 0,05 мг/кг 4ЕТ-03-053 до достижения этого же критерия. Затем крысам вводили следующие растворы в такой последовательности: 0,15 мг/кг оксикодона, солевой раствор, 0,05 мг/кг 4ЕТ-03-053, 0,15 мг/кг оксикодона, солевой раствор, 0,1 мг/кг 4ЕТ-03-053 и, наконец, возврат к 0,15 мг/кг оксикодона (см. сводную временную шкалу ниже). Таким образом, крысы подвергались воздействию 4ЕТ-03-053 как после введения оксикодона, так и после введения солевого раствора для оценки контрастных эффектов. Следует заметить, что не всегда было возможно использовать этот критерий сбора данных с солевым раствором, поскольку 20% от низкого числа - это очень мало, а также, как правило, наблюдалась большая вариативность в ответах на солевой раствор.

Результаты

Двадцать одна крыса (10 самцов, 11 самок) подверглась внутривенной катетеризации, и из них 17 крыс (9 самцов, 8 самок) завершили исследование. У одного самца был хороший катетер, но он не соответствовал критериям сбора данных, а у троих самок не смогли проверить катетер.

Для статистического анализа использовались средние значения за последние три дня (*m. e.* дни, использованные для оценки критерия сбора данных) по каждому препарату (Prism 9 для macOS). Повторный анализ ANOVA с учетом пола субъекта и препарата для субъекта выявили в целом незначительное влияние пола ($F(1,15)=3,35$, $p=0,08$) и пола на препарат ($F(8,120)=0,938$, $p=0,49$), несмотря на то, что самки обычно принимают больше оксикодона, чем самцы (согласно данным литературы, *например*, Kimbrough A, et al. "Oxycodone self-administration and withdrawal behaviors in male and female Wistar rats" *Psychopharmacology (Berl)*; 237(5):1545-1555 (2020)). Однако влияние препарата на количество инфузий было весьма значимым ($F(8,120)=10,11$, $p < 0,0001$). Из-за отсутствия значимого влияния пола данные по самцам и самкам были объединены для дальнейшего анализа. Тесты Šídák для множественных сравнений (см. Таблицу 25 ниже)

последовательных провокаций лекарственными препаратами выявили значимые различия между оксикодоном и последующим солевым раствором (оба раза), 0,05 мг/кг 4ЕТ-03-053 и последующим оксикодоном и 0,1 мг/кг 4ЕТ-03-053 и финальным введением оксикодона.

Таблица 25. Статистические результаты и сравнения для различных стратегий дозирования в соответствии с Примером 13.

Тест Šidák для множественных сравнений	Среднее отличие	95,00% доверительный интервал отличия	Ниже порога?	Резюме	Скорректированное значение Р
0,15 мг/кг оксикодона по сравнению с 0,05 4ЕТ-03-053	5,441	от -1,536 до 12,42	Нет	н.з.	0,1930
0,05 мг/кг 4ЕТ-03-053 по сравнению с 0,15 оксикодона	-8,041	от -16,19 до 0,1062	Нет	н.з.	0,0544
0,15 мг/кг оксикодона по сравнению с солевым раствором	6,547	от 1,157 до 11,94	Да	*	0,0123
Солевой раствор по сравнению с 0,05 4ЕТ-03-053	1,500	от -2,437 до 5,437	Нет	н.з.	0,8995
0,05 мг/кг 4ЕТ-03-053 по сравнению с 0,15 мг/кг оксикодона	-9,588	от -17,13 до -2,051	Да	**	0,0084
0,15 мг/кг оксикодона по сравнению с солевым раствором	9,006	от 1,748 до 16,26	Да	*	0,0104
Солевой раствор по сравнению с 0,1 мг/кг 4ЕТ-03-053	1,871	от -4,133 до 7,875	Нет	н.з.	0,9654
0,1 мг/кг 4ЕТ-03-053 по сравнению с 0,15 мг/кг оксикодона	-11,56	от -17,61 до -5,516	Да	***	0,0001

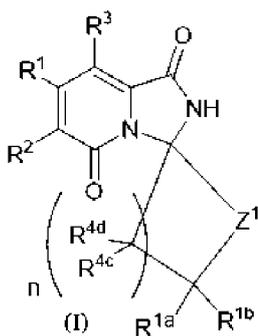
Заключение

Соединение 4ET-03-053 в двух дозах не способствовало внутривенному самостоятельному введению у самцов и самок крыс Вистар. Уровень потребления существенно не отличался от уровня, связанного с наличием солевого раствора, и был значительно ниже уровня, связанного с наличием оксикодона. Важно отметить, что это происходило независимо от того, получали ли крысы оксикодон или солевой раствор. Другими словами, они сочли соединение 4ET-03-053 менее полезным, чем оксикодон, и не более полезным, чем солевой раствор. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что соединение 4ET-03-053 в использованных экспериментальных условиях имеет незначительный потенциал привыкания.

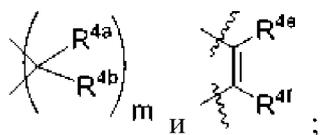
Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по отношению к предварительной заявке США № 63/217,264, поданной 30 июня 2021 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):

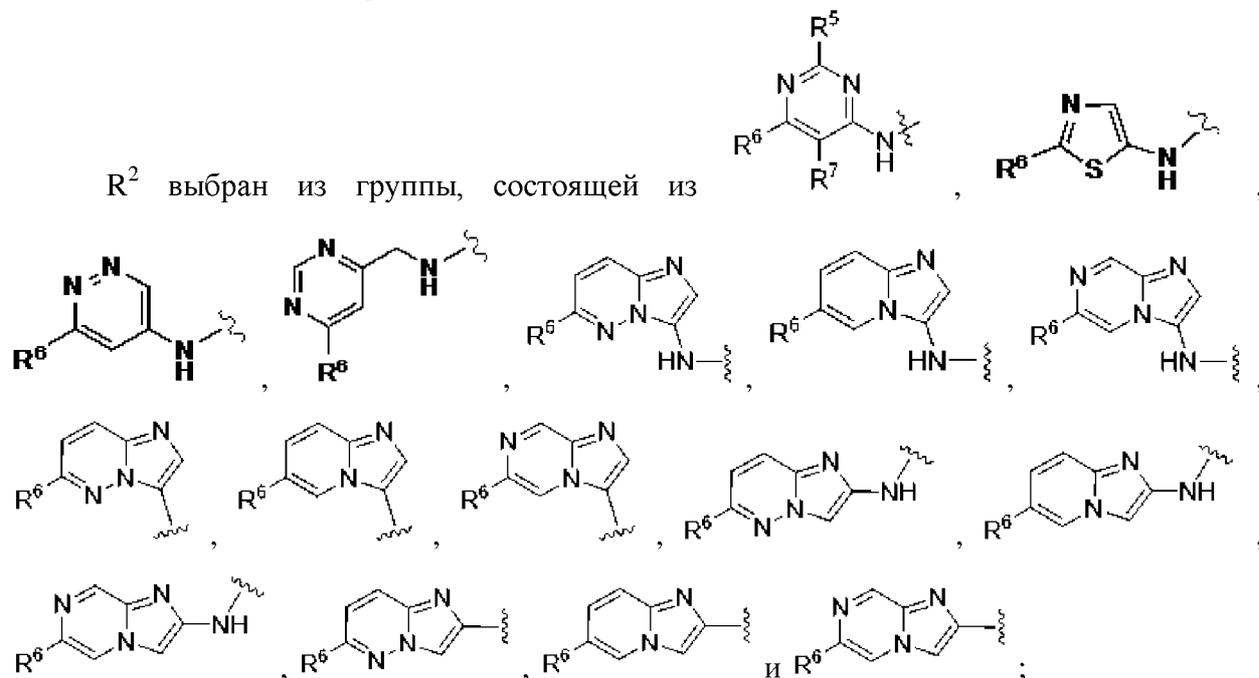


его гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или комплексы, где:



Z^1 выбран из группы, состоящей из

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксилалкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидроксид и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксилалкила:



R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксилалкила, циано, C_{1-6} алкоксила, разветвленного C_{3-7} алкокси, гидроксид и C_{3-6} циклоалкила, который необязательно

замещен 1-3 заместителями, выбранными из групп, состоящих из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ гидроксиалкила:

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила):

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила);

R^{4c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила)

R^{4d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHCO(C₃₋₇ циклоалкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила), NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ циклоалкила):

R^{4e} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ разветвленный алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₇ разветвленный галогеналкил;

R^{4f} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ разветвленный алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₇ разветвленный галогеналкил;

R^{1a} и R^{1b} вместе образуют необязательно замещенное 3-7-членное кольцо, которое необязательно содержит группу X¹;

X¹ выбран из группы, состоящей из CF₂, CHCO₂R¹², O, NH, NR⁸ и SO₂:

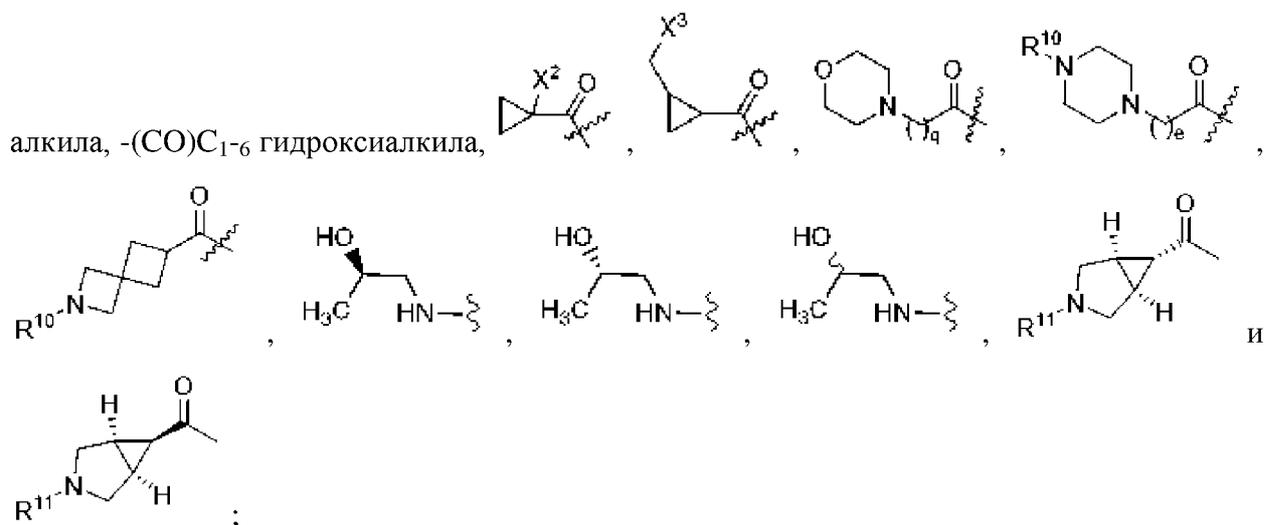
m равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2 или 3;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси и гидрокси:

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, NH₂, NHR^{6a}, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NHSO₂Me, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₇ разветвленного алкокси и гидрокси:

R^{6a} выбран из группы состоящей из: -(CO)C₁₋₆ алкила, -(CO)C₃₋₇ разветвленного



q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

e равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $C_{1-5}(COOH)$, $C_{1-6}(NHSO_2Me)$;

X^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-5} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, гидроксид, C_{1-5} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-5} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-5} галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $COOH$, $C_{1-5}(COOH)$, $NHSO_2Me$, $C_{1-5}(NHSO_2Me)$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси и гидроксид:

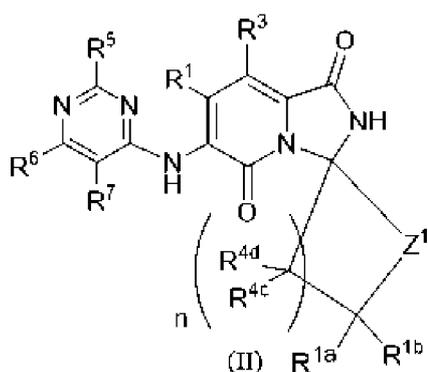
R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси, $CO(C_{1-6}$ -алкила), $CO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $SO_2(C_{1-6}$ алкила) и $SO_2(C_{3,7}$ разветвленного алкила);

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-7} разветвленного алкокси, $CO(C_{1-6}$ алкила), $CO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $SO_2(C_{1-6}$ алкила) и $SO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

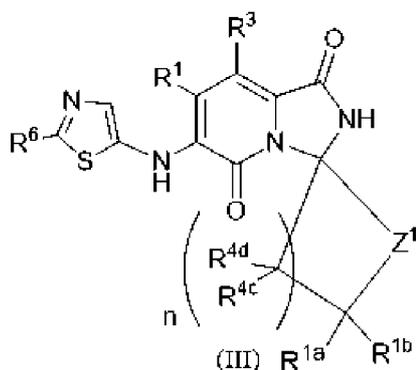
R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II)



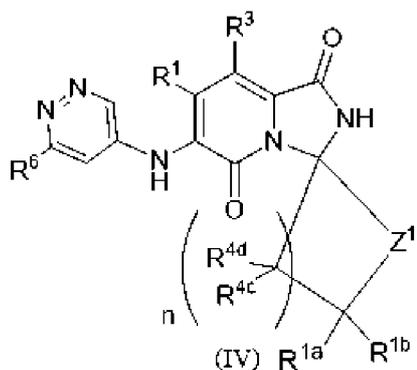
его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли или комплексы.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III)



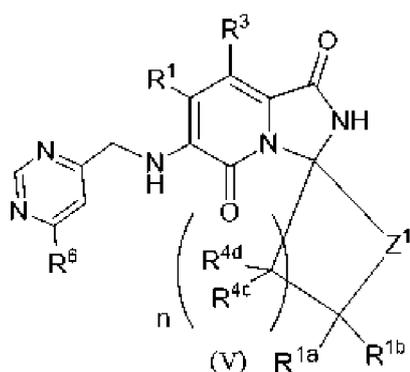
его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли или комплексы.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV)



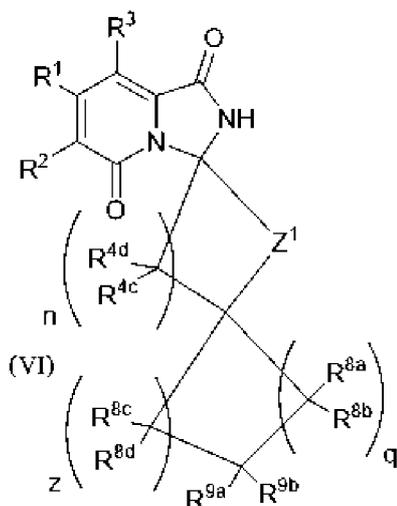
его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли или комплексы.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V)



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли и комплексы.

6. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VI)



его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли или комплексы, где

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{9a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкоксила и C_{3-7} разветвленного алкокси;

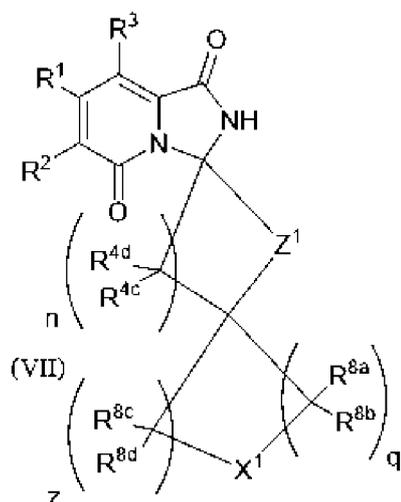
R^{9b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкоксила и C_{3-7} разветвленного алкокси;

R^{9a} и R^{9b} вместе образуют необязательно замещенное, 3-7-членное кольцо;

q равен 1, 2 или 3; и

z равен 0, 1 или 2.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VII)



его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли или комплексы, где

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-7} разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, $NHCO(C_{1-6}$ алкила), $NHCO(C_{3-7}$ разветвленного алкила), $NHSO_2(C_{1-6}$ алкила) и $NHSO_2(C_{3-7}$ разветвленного алкила);

R^{8c} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} разветвленного

галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила);

R^{8d} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ разветвленного алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ разветвленного галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₇ разветвленного гидроксиалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, NHCO(C₁₋₆ алкила), NHCO(C₃₋₇ разветвленного алкила), NHSO₂(C₁₋₆ алкила) и NHSO₂(C₃₋₇ разветвленного алкила); q равен 1, 2 или 3; и z равен 0, 1 или 2.

8. Соединение по п. 1, которое представляет собой

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклопропан-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1-карбоксилат;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-((2-гидроксиэтил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"*H*-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-2"*H*-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-*a*]пиридин]-1",5"-дион;

1-(аминометил)-*N*-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"*H*-

диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

(1R,5S,6r)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид;

N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид;

2-метил-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид;

(1R,5S,6r)-3-метил-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид;

N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-(метилсульфонамидометил)циклопропан-1-карбоксамид;

1-((диметиламино)метил)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклогексан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

этил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоксилат;

трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-

1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-ил)карбамат;

N-((6-((2,2-дифтор-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2,2-дифтор-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2'-ен-1",5"-дион;

или его фармацевтически приемлемую форму.

9. Композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-8.

10. Композиция по п. 9, дополнительно содержащая по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно соединение представляет собой по меньшей мере один представитель, выбранный из группы, состоящей из следующих соединений:

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[азирин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[азетидин-3,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1-карбоксилат;

N-((6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[азетидин-3,1'-

циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-((2-гидроксиэтил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1-(2-оксо-2-фенил-1,2-этил)-2"Н-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

1-(аминаметил)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

(1R,5S,6r)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид;

N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид;

2-метил-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид;

(1R,5S,6r)-3-метил-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид;

N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-(метилсульфонамидометил)циклопропан-1-карбоксамид;

1-((диметиламино)метил)-N-(6-((8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[азиридин-2,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопентан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклобутан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-

циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклобутан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклогексан-1,1'-циклопентан-3',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

этил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-карбоксилат;

трет-бутил 6"-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2-ил)карбамат;

N-((6-((2,2-дифтор-8"-метил-1",5"-диоксо-1",5"-дигидро-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-6"-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;

6"-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2,2-дифтор-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклопентан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-1",5"-дион;

6"-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8"-метил-2"Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-имидазо[1,5-а]пиридин]-2'-ен-1",5"-дион;

или его фармацевтически приемлемую форму.

включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли и комплексы.

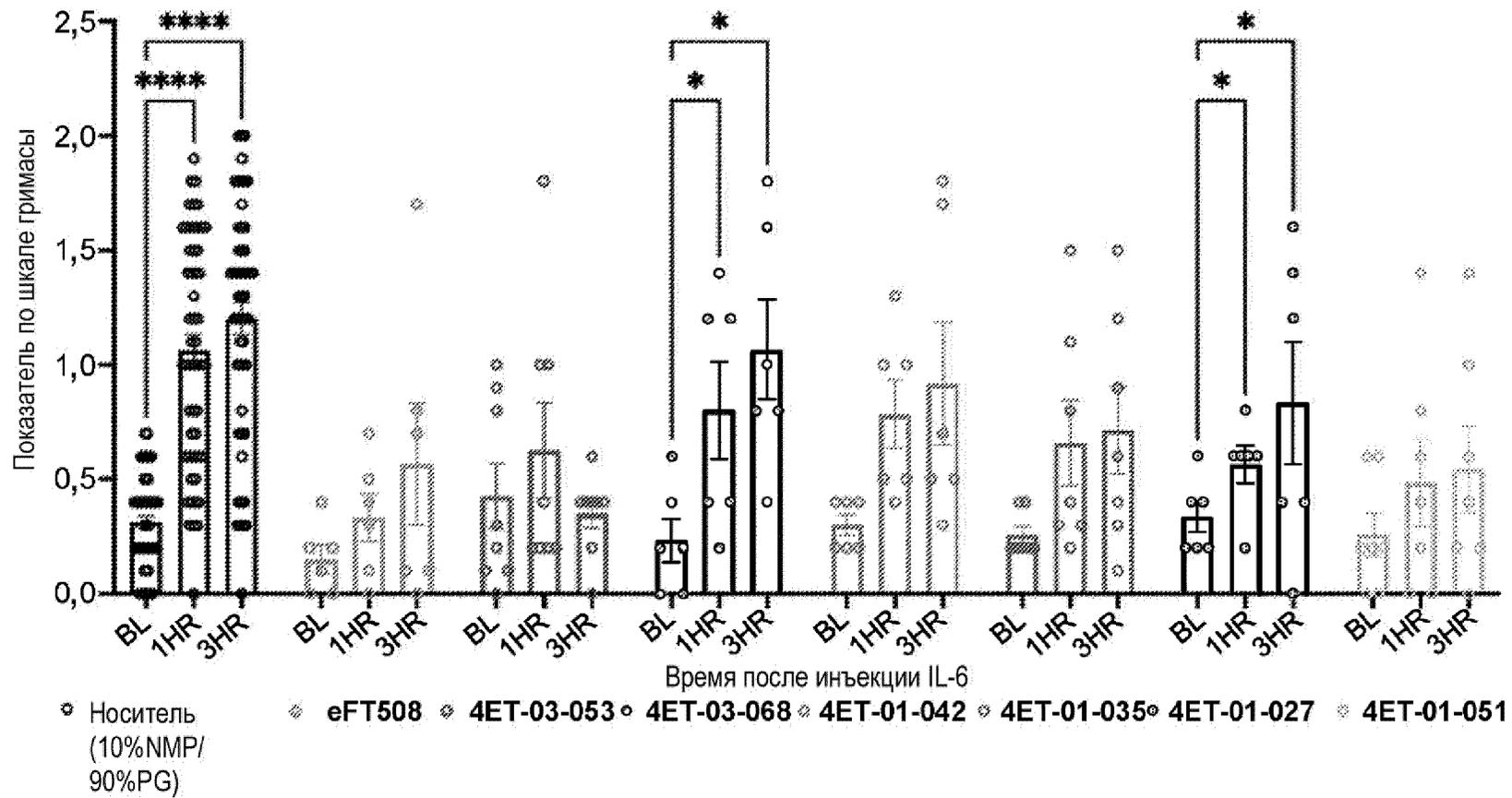
12. Способ лечения или предотвращения заболевания или патологических состояний, ассоциированных с аберрантной активностью MNK, при этом указанные способы включают введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-8.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение вводят в композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

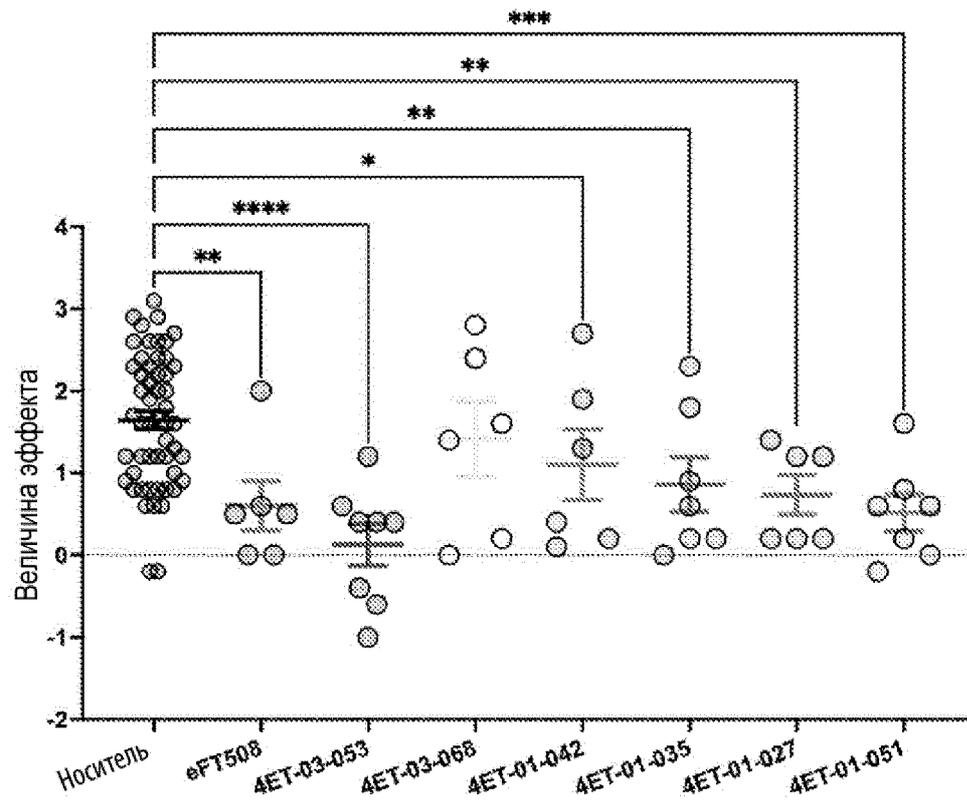
14. Способ лечения или предотвращения нейропатической боли, волчанки, боли, вызванной вирусной инфекцией, острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID19 (ARDS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, при этом указанные способы включают введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-8.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение вводят в композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

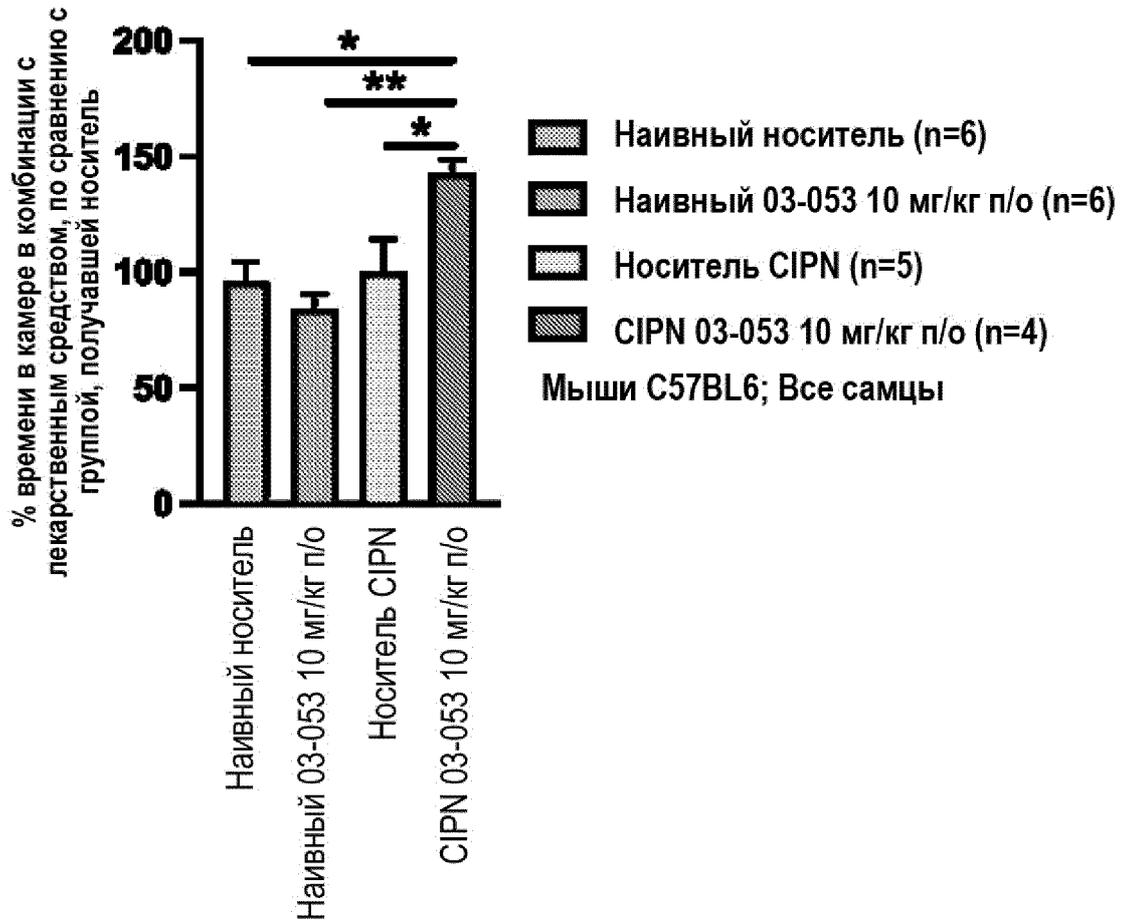
По доверенности



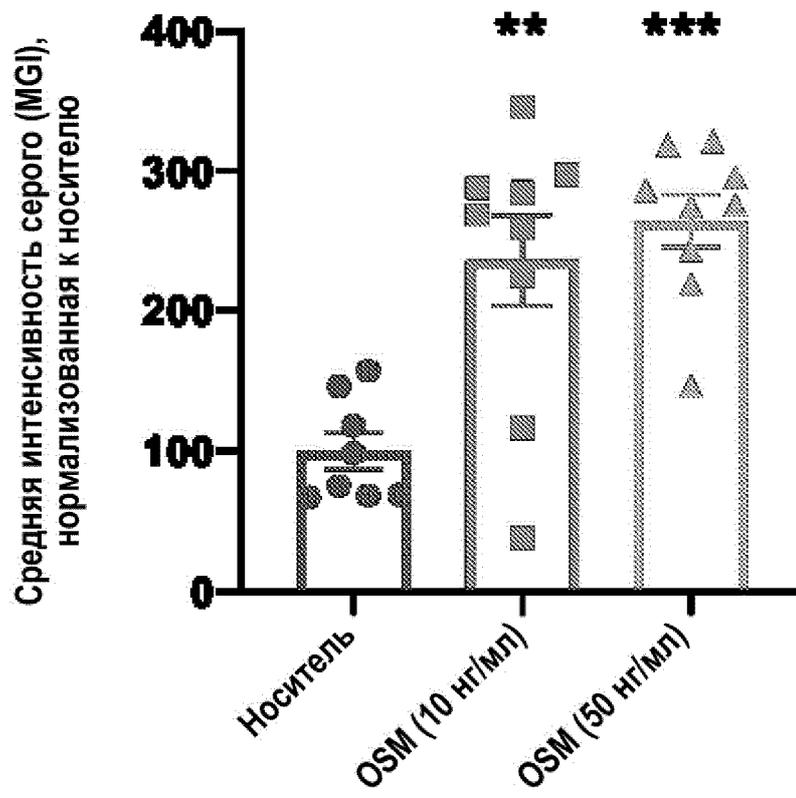
Фиг. 1



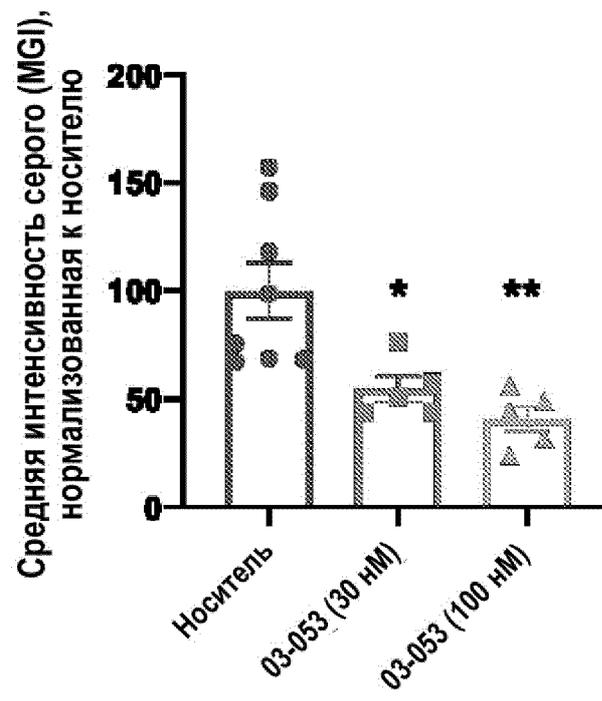
ФИГ. 2



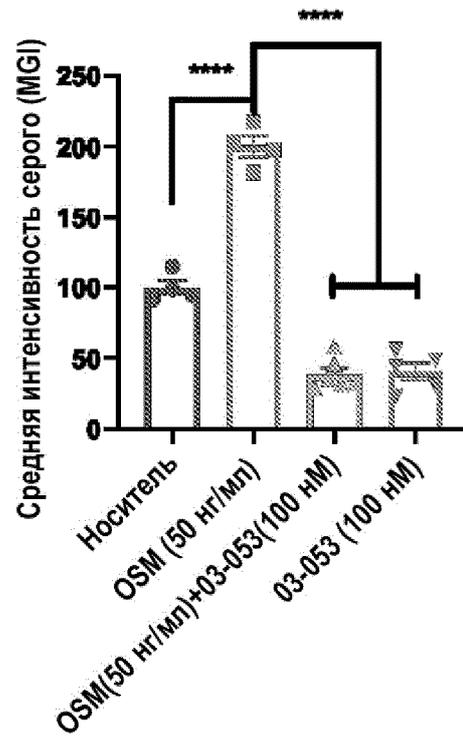
Фиг. 3



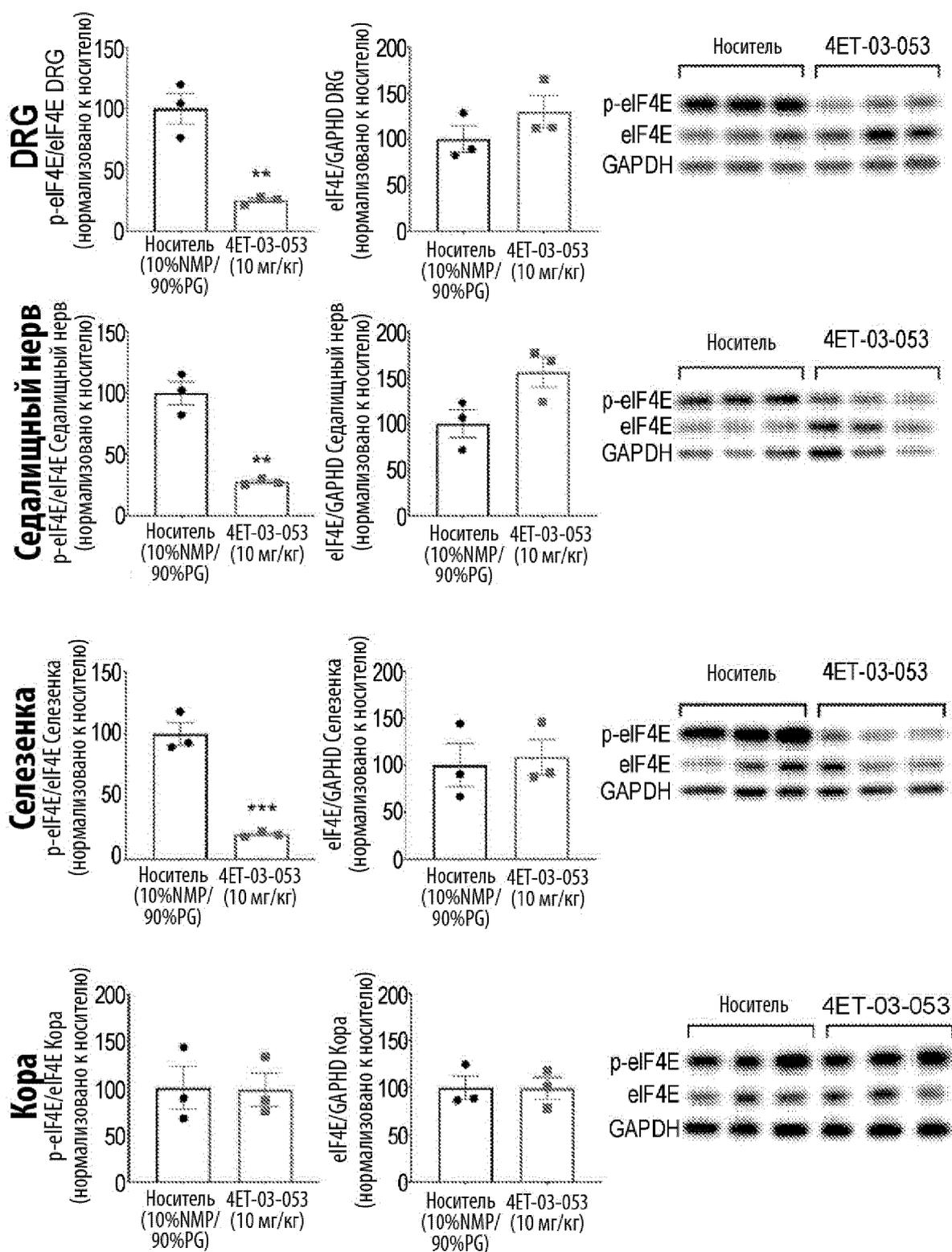
Фиг. 4



Фиг. 5

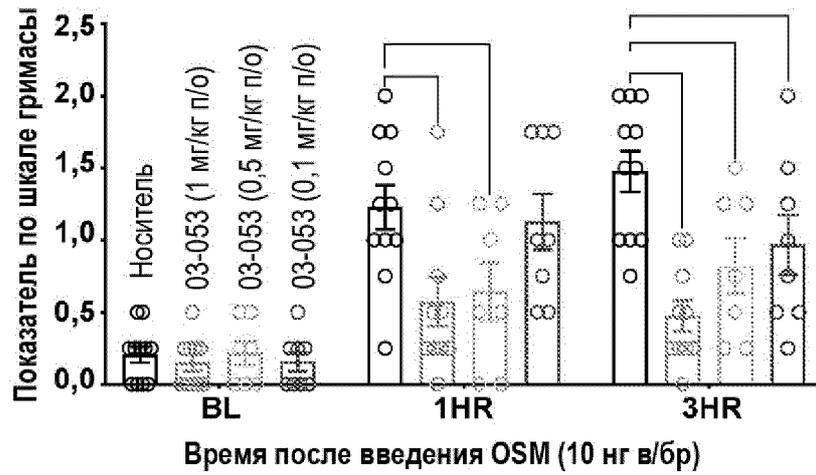


ФИГ. 6

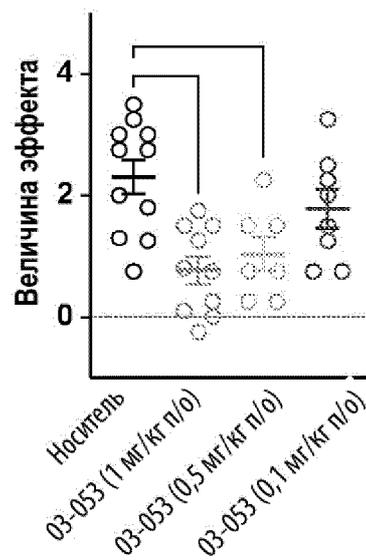


Фиг. 7

- Носитель (n = 11)
- 03-053 (0,5 мг/кг п/о) (n = 7)
- 03-053 (1 мг/кг п/о) (n = 10)
- 03-053 (0,1 мг/кг п/о) (n = 8)

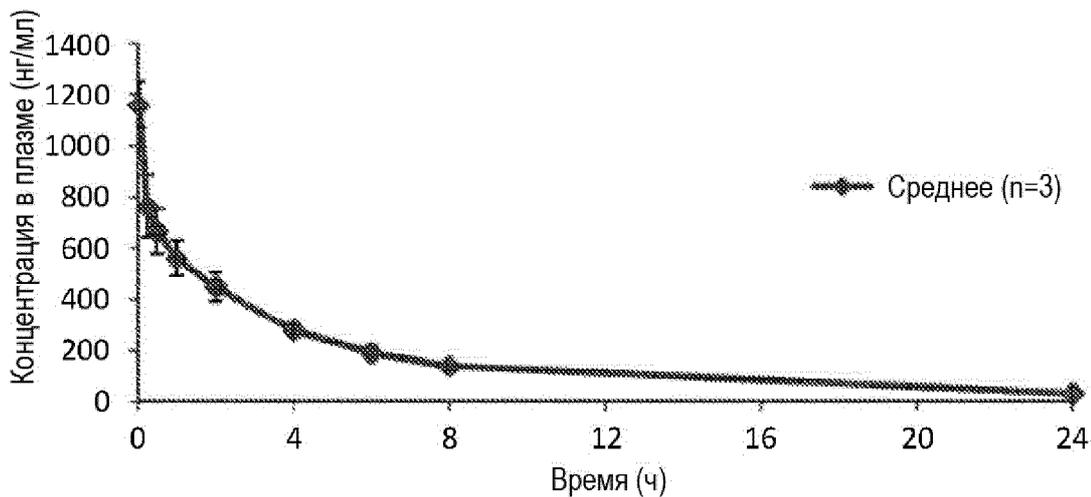


Фиг. 8



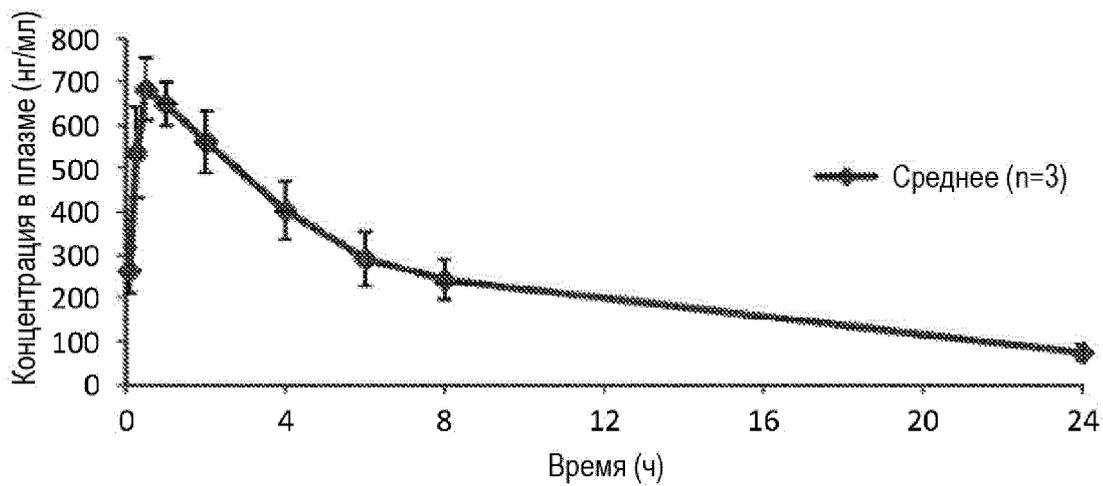
Фиг. 9

4ET-03-053 в/в 0,5 мг/кг у самцов крыс
(линейный)



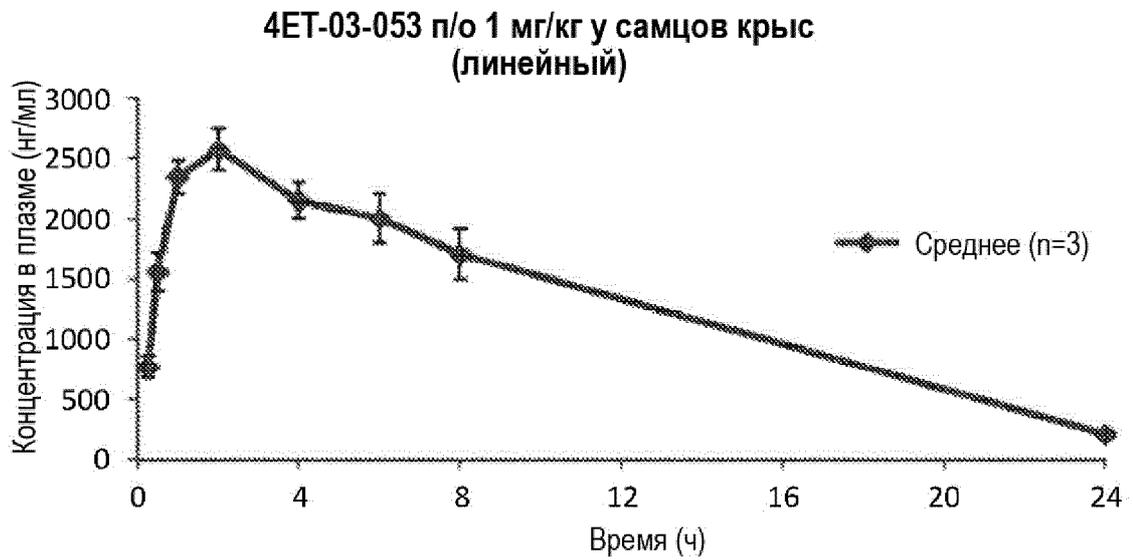
Фиг. 10

4ET-03-053 п/о 1 мг/кг у самцов крыс
(линейный)

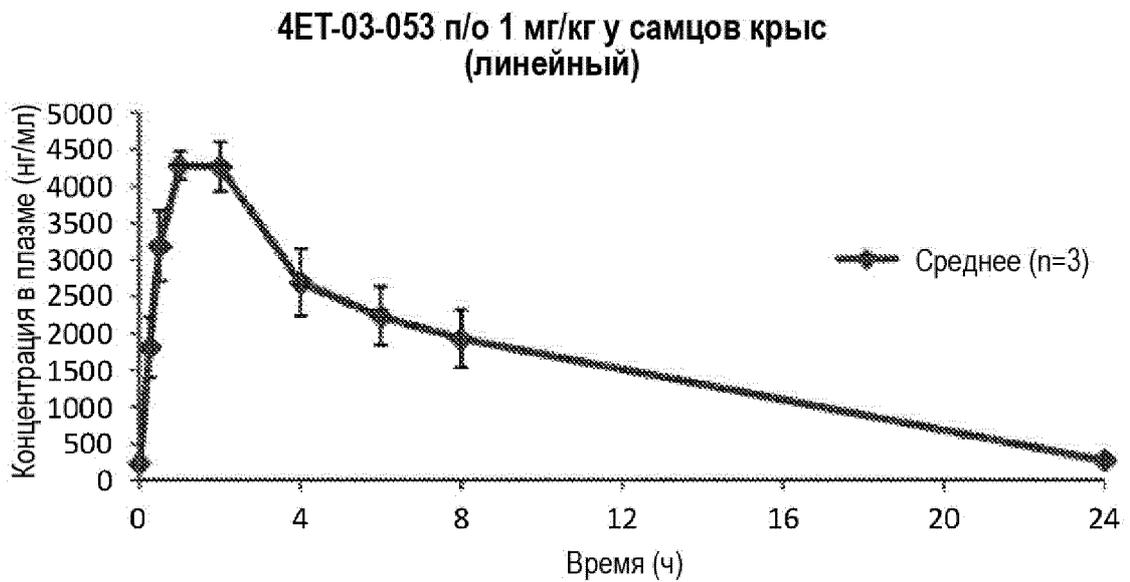


Фиг. 11

10/15

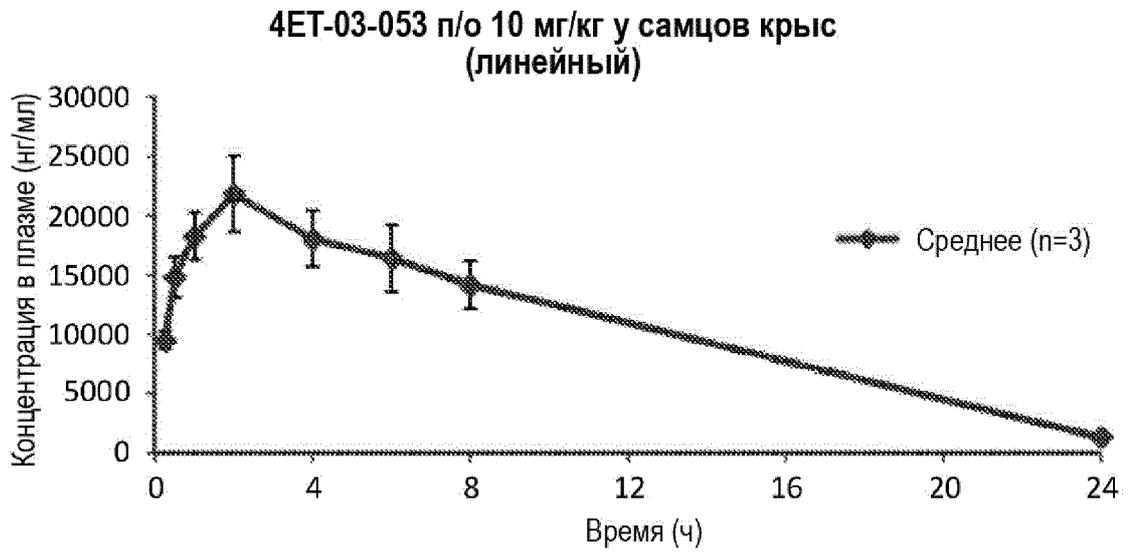


Фиг. 12

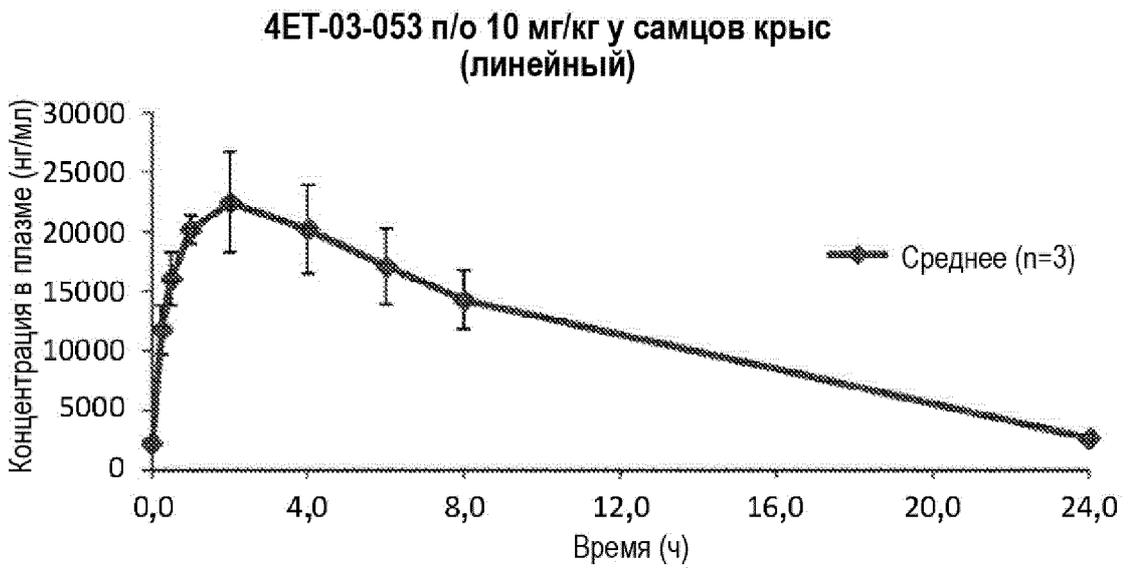


Фиг. 13

11/15

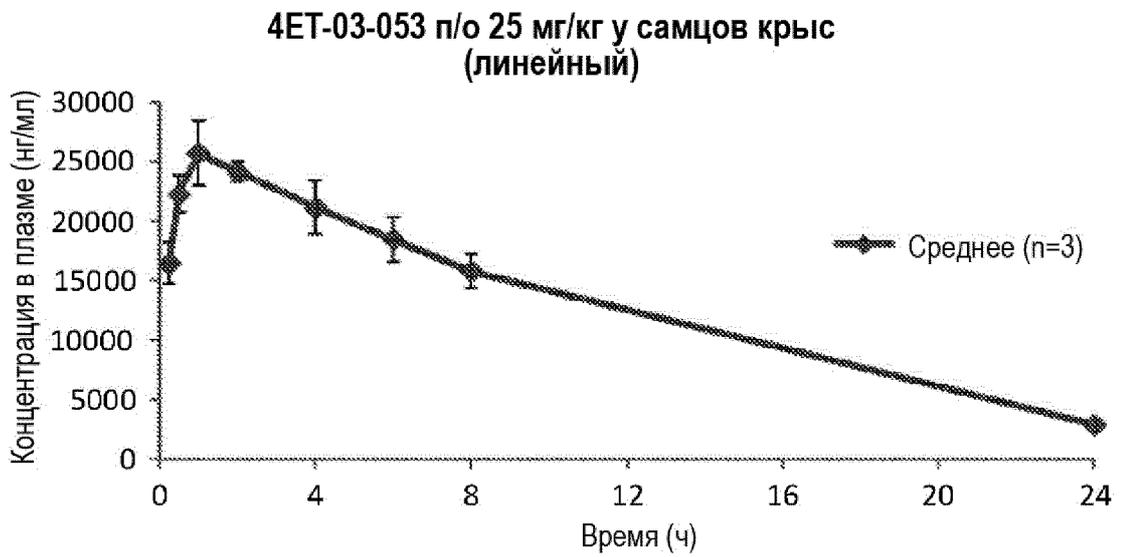


Фиг. 14

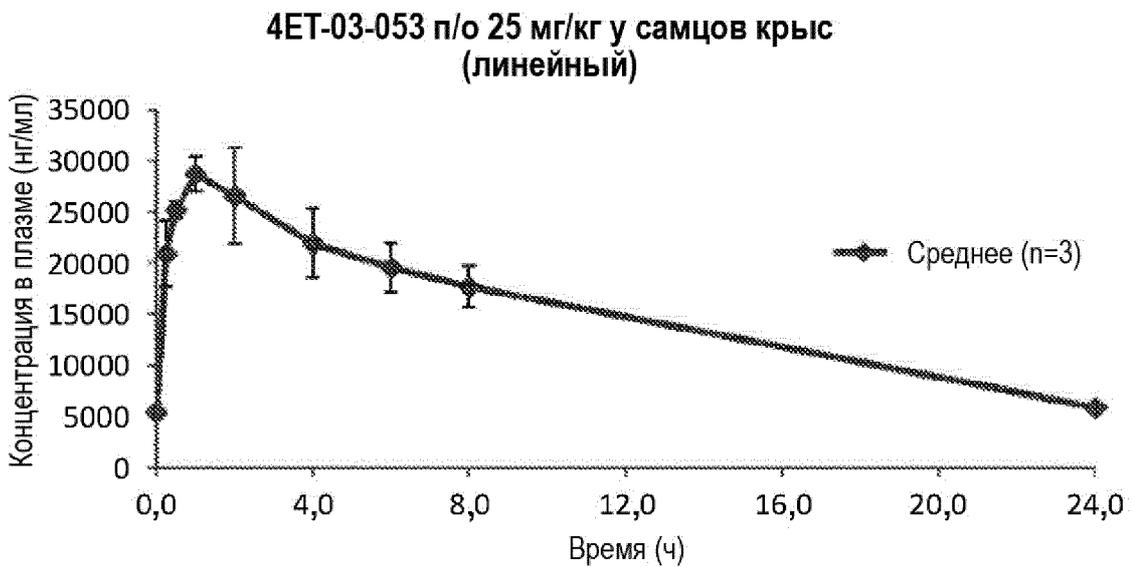


Фиг. 15

12/15

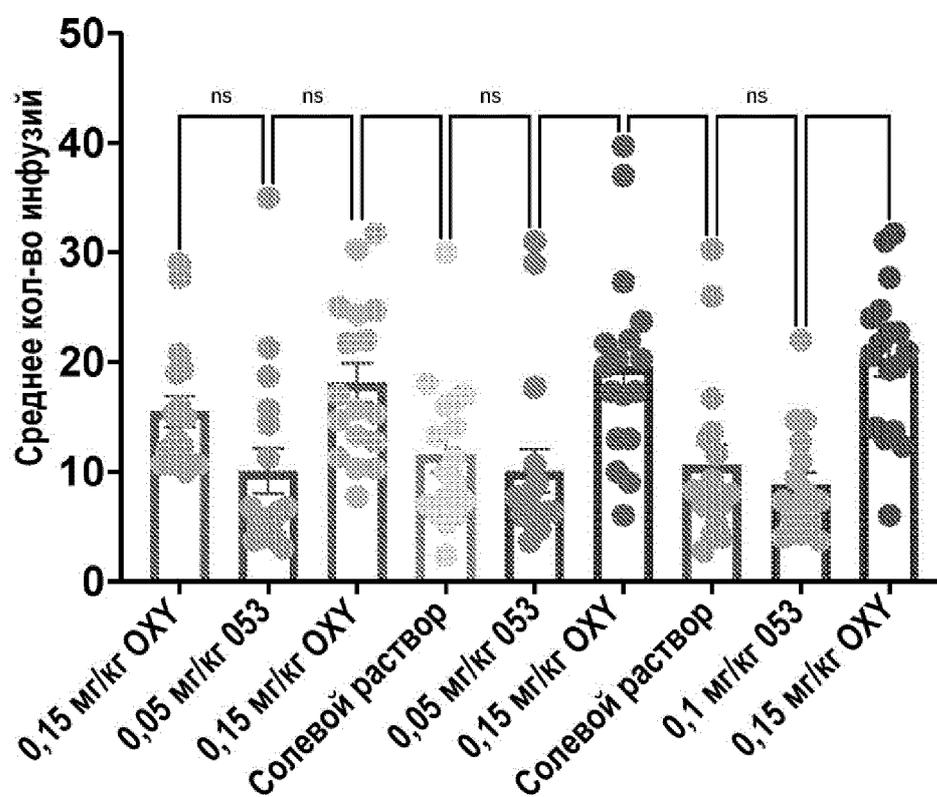


Фиг. 16

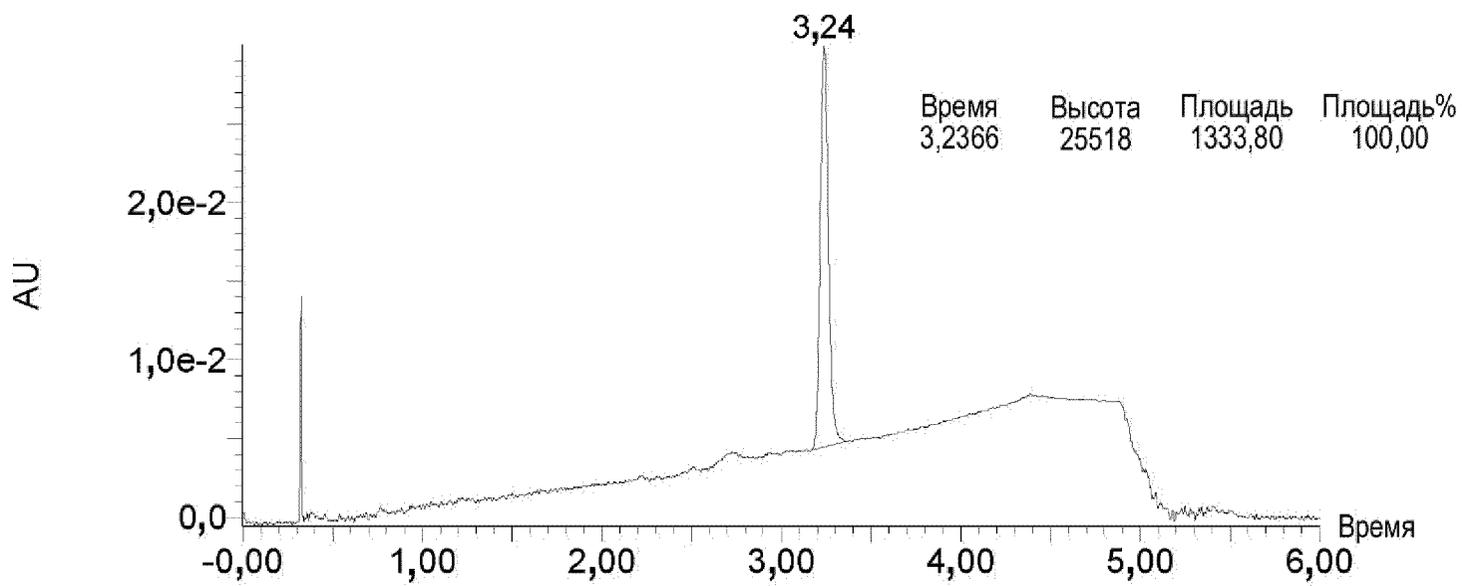


Фиг. 17

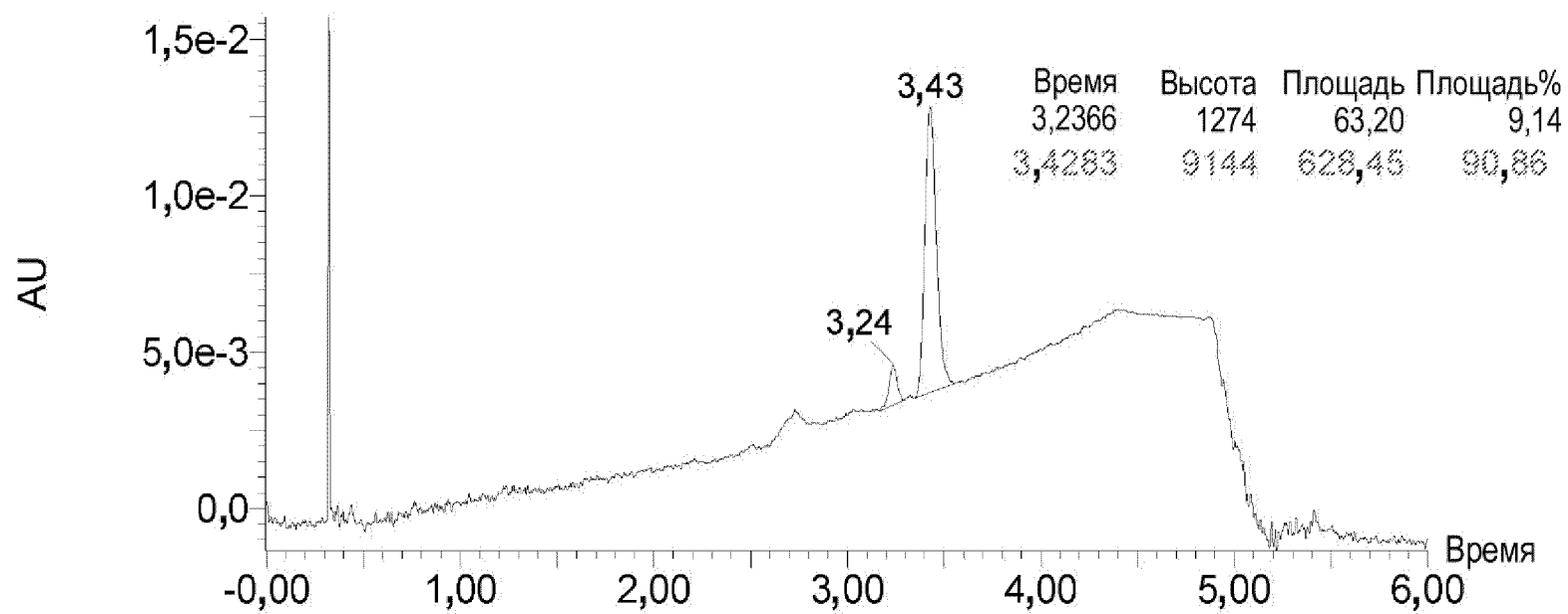
Внутривенное введение



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20