

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490604 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.15(51) Int. Cl. C07D 305/08 (2006.01)  
A61K 31/38 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.09.20

## (54) МАЛОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТРУКТУРУ НАФТИЛАМИНА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111108417.6

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.22

Ся Хунгуан, Фань Мыньгуан, Цэнь

(33) CN

Сюйфын, Сюй Сяоянь, У Жунхай, Лю

(86) PCT/CN2022/119825

Дун, Тянь Чжэнь (CN)

(87) WO 2023/045909 2023.03.30

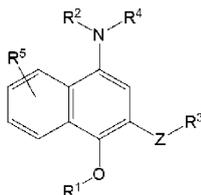
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

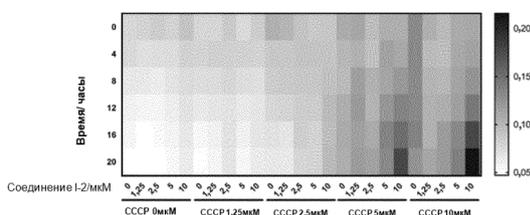
Медведев В.Н. (RU)

ХАНЧЖОУ ФЕКДАМЕД КО., ЛТД.  
(CN)

(57) В изобретении описаны маломолекулярные соединения, имеющие структуру нафтиламина, и их применение. В изобретении структура соединения, имеющего структуру, представленную общей формулой (I), соответствует показанной на фигуре. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство, представленные в изобретении, или фармацевтическая композиция, представленная в изобретении, могут избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях, не воздействуя или лишь слабо воздействуя на нормальные митохондрии, и, кроме того, обладают превосходными метаболической стабильностью и фармакокинетическими свойствами, более низкой токсичностью и являются более пригодными для разработки лекарственного средства.



I



A1

202490604

202490604

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580765EA/025

### МАЛОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТРУКТУРУ НАФТИЛАМИНА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная патентная заявка испрашивает приоритет китайской патентной заявки № 2021111084176, поданной 22 сентября 2021 года, озаглавленной «Класс маломолекулярных соединений, имеющих структуру нафтиламина, и их применение», которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Данное изобретение относится к области химических лекарственных средств, в частности к классу маломолекулярных соединений со структурой нафтиламина и их применению.

Уровень техники

Митофагия, одна из форм клеточной аутофагии, направленной на мишени, имеет основной целью выявление и уничтожение дисфункциональных митохондрий. Учитывая фундаментальную роль митохондрий в обеспечении энергией посредством окислительного фосфорилирования, их роль в энергетическом метаболизме, производстве аминокислот, синтезе липидов и ионном гомеостазе не менее важна. Они необходимы для поддержания функций клеток, зависящих от аэробного метаболизма, таких как нейронные клетки, мышечные клетки, гепатоциты и т.д. Гомеостатическая регуляция производства митохондрий и аутофагии играет неотъемлемую роль в сохранении клеточной функции. Дисфункциональная митофагия приводит к накоплению поврежденных митохондрий, снижению способности синтезировать АТФ+ и выработке значительных количеств пероксидов, что приводит к изменениям в клеточных промежуточных метаболитах, запуская каскад патологических последствий. Если стареющие или дисфункциональные митохондрии устраняются за счет усиления митофагии, митофагия будет выполнять защитную роль для клетки.

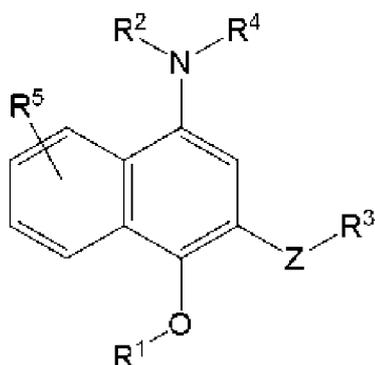
В предшествующем уровне техники китайская патентная заявка № 201910386493.X документирует соединение УМІ-77 в качестве индуктора митофагии. Однако в своем исследовании ученые обнаружили, что УМІ-77 как активатор митофагии неизбирательно индуцирует аутофагию в поврежденных митохондриях, а значит, в процессе лечения запускает аутофагию и в здоровых митохондриях, что приводит к побочным реакциям. Кроме того, УМІ-77 обладает плохой метаболической стабильностью и быстро выводится из организма в экспериментах *in vitro* по метаболической стабильности и в ФК экспериментах на мышах, что существенно влияет на лекарственную устойчивость. Таким образом, разработка активатора митофагии, способного эффективно активировать аутофагию в поврежденных митохондриях, особенно избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях, и обладающего желаемой метаболической стабильностью, имеет ключевое значение для подавления или смягчения многих острых

хронических заболеваний, вызванных дисфункцией митофагии.

### Сущность изобретения

Для решения вышеуказанных проблем целью настоящего изобретения является создание класса маломолекулярных соединений со структурой нафтиламина и их применение в качестве индукторов митофагии, способных избирательно активировать аутофагию в поврежденных митохондриях без воздействия на здоровые митохондрии, наряду улучшенной метаболической стабильностью и высокой биодоступностью.

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), и его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство



I

где Z представляет собой ;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, фенил или  $C_{1-6}$  алкилзамещенный фенил;

$R^3$  представляет собой ;

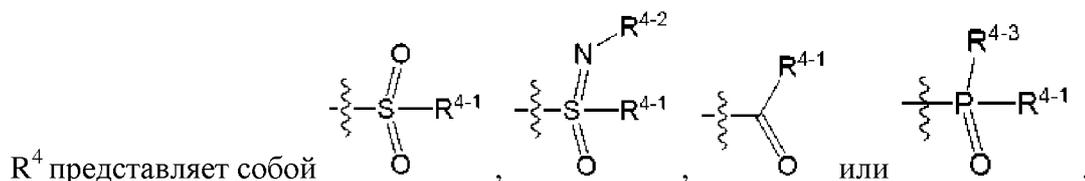
где  $R^{3-1}$  представляет собой гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, амино,  $C_{1-6}$  амидо,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,

$R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

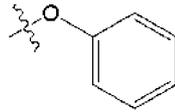
Ar представляет собой фенил, нафтил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ ,  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкокси,

трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-N(R^{3-3a} R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, нафтил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$  или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, нитрильную группу, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $-C(O)OR^{4-12}$ ,  $-C(O)R^{4-12}$ , -

$C(O)N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ ,  $-S(O)_2 R^{4-12}$ ,  $-S(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)OR^{4-12}$  или ,  $R^{4-12}$ ,  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, трех-шестичленный циклоалкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, или  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, а  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

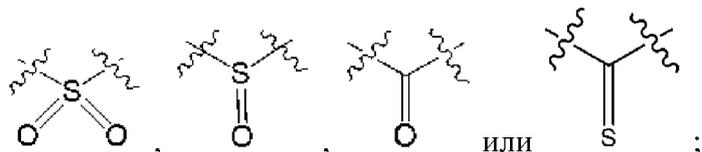
$R^{4-2}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4~8-членного (например, 5~6-членного) кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

В каждой формуле и контексте данного описания, если не указано особо,  $R^5$  может отсутствовать (то есть быть равным 0) или, если правила валентной связи позволяют, один или несколько могут существовать одновременно, так что число  $R^5$  может составлять, например, 0~5, предпочтительно 0~4, более предпочтительно 0~2 или 0~1. Когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрила,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-S(O)_2 N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N=C(R^{5-1} R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-6}$

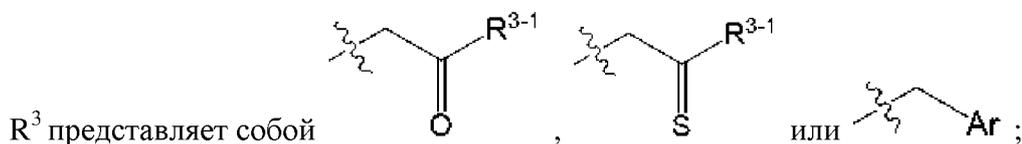
алкокси,  $-N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1}) C(O)R^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a} R^{5-1b})$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)OR^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, и  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Z представляет собой



$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;

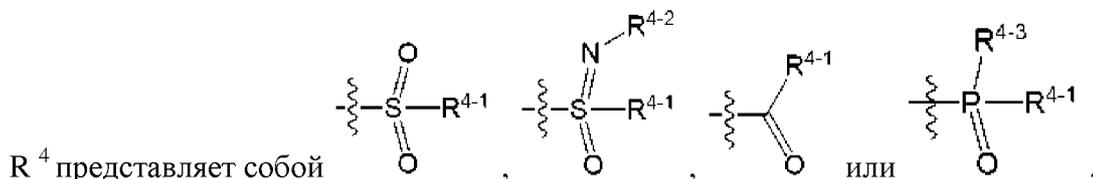


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2} R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2} R^{3-2a}$ ,

каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

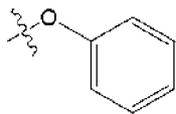
Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ ,  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a} R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ ,  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил,

трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,



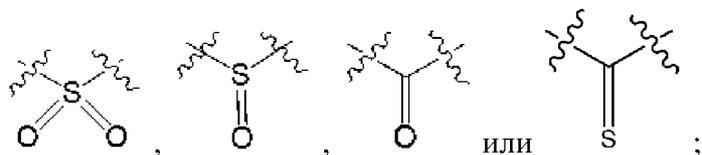
$C_{1-4}$  галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4~8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

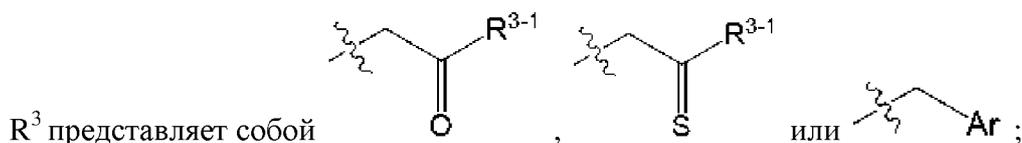
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо представляет собой галоген, нитро, нитрил,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил, фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $Z$  представляет собой



$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;

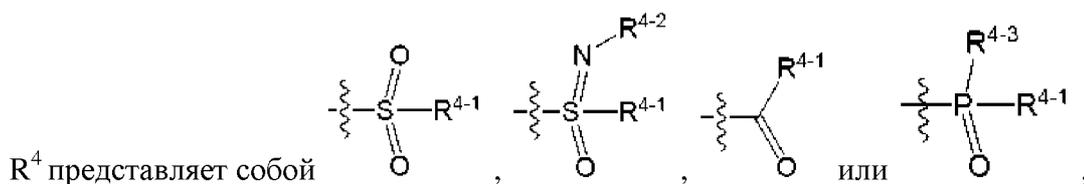


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси или  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,

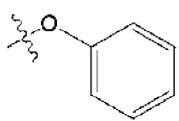
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил,

$Ar$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ ,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ ,  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$

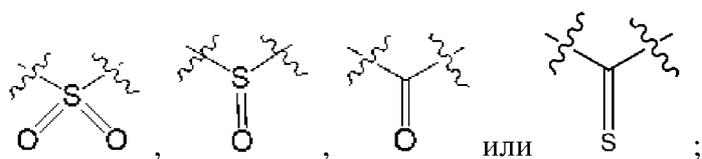
галогеналкокси или ,  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, а  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут быть связаны друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

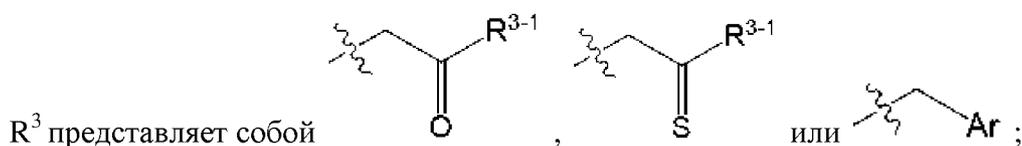
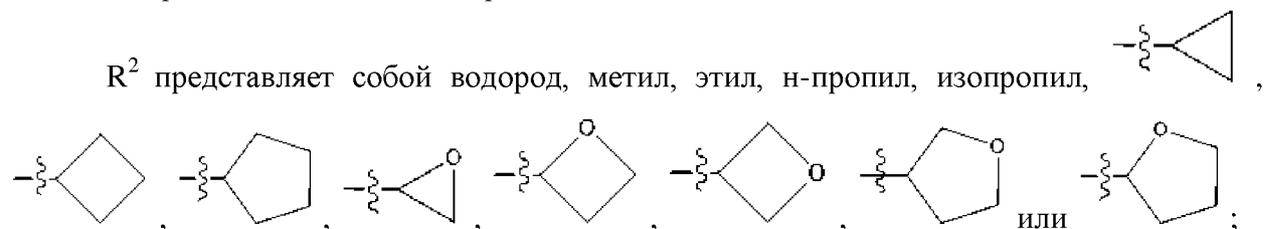
$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо представляет собой галоген, нитро, нитрил,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1} R^{5-1a})$ , гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил, фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$  или  $-OC(O)R^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $Z$  представляет собой

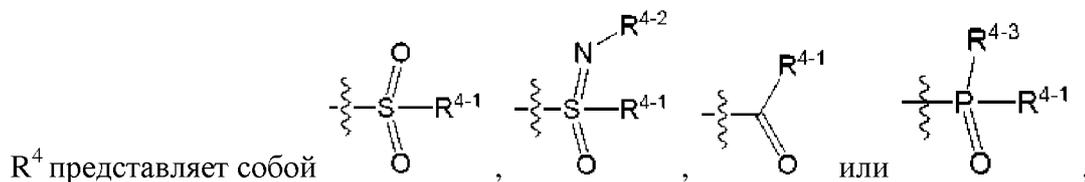


$R^1$  представляет собой водород;

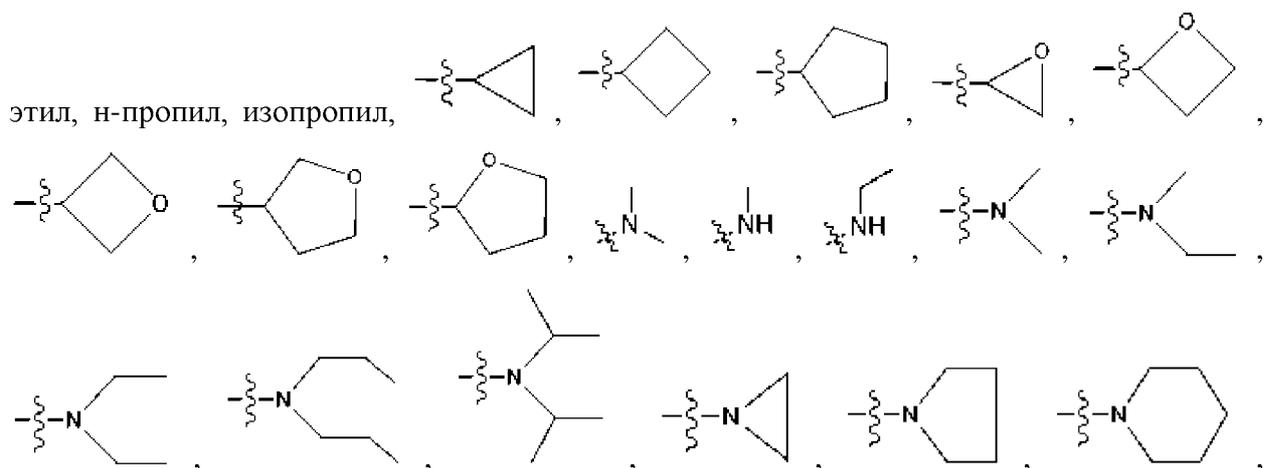


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил, метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси или изобутокси,

$Ar$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , где  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, метил,



фторметил, фторэтил, фтор-н-пропил, фторизопропил, хлорметил, хлорэтил, хлор-н-пропил, хлоризопропил, бромметил, бромэтил, бром-н-пропил, бромизопропил, йодметил, йодоэтил, йод-н-пропил, йодизопропил, фторметокси, фторэтокси, фтор-н-пропокси, фторизопропокси, хлорметокси, хлорэтокси, хлор-н-пропокси, хлоризопропокси, бромметокси, бромэтокси, бром-н-пропокси, бромизопропокси, йодооксиметил,

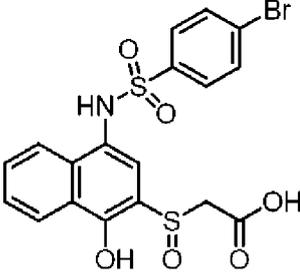
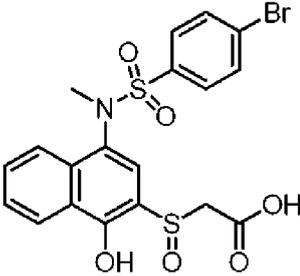
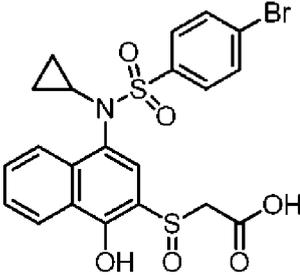
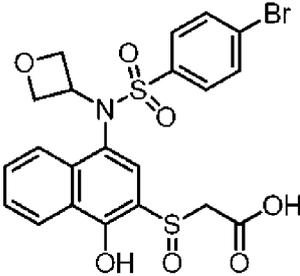
йодэтокси, йод-н-пропокси, йодизопропокси или

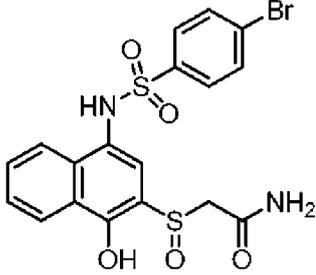
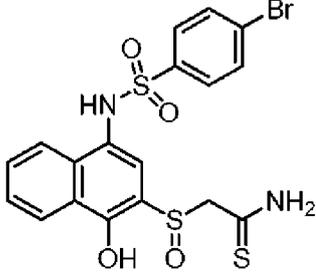
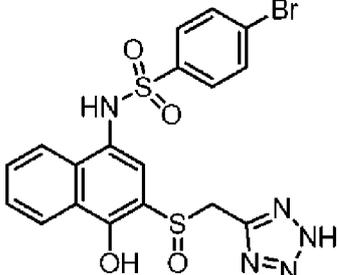
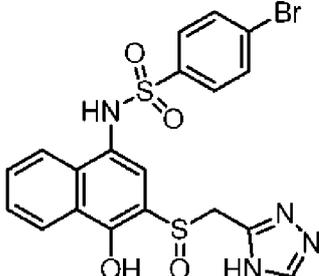
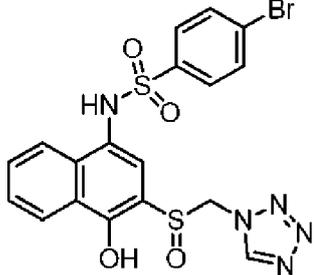
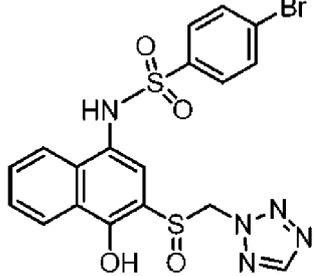
$R^{4-2}$  представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, или, когда  $R^2$  представляет собой метил, этил или н-пропил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

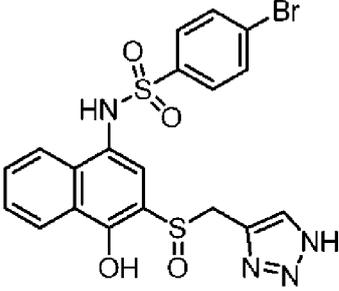
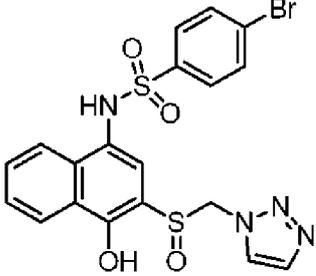
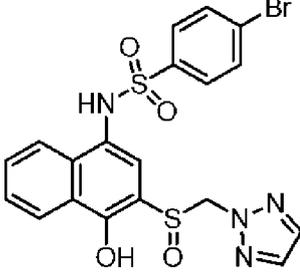
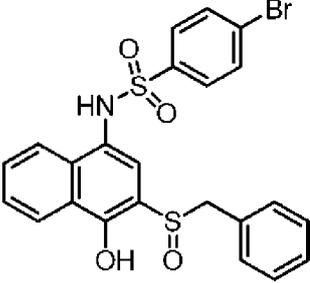
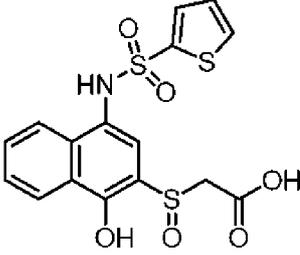
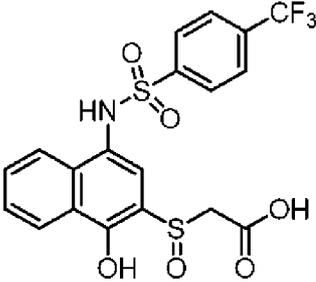
$R_{4-3}$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси;

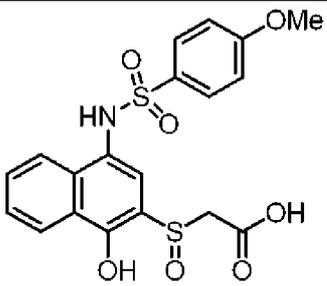
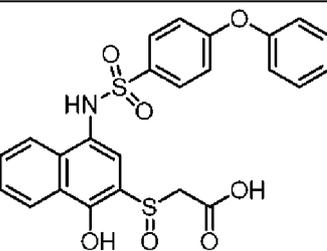
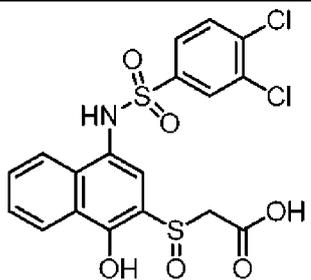
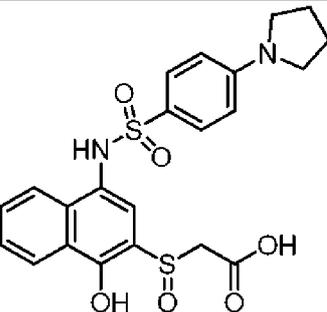
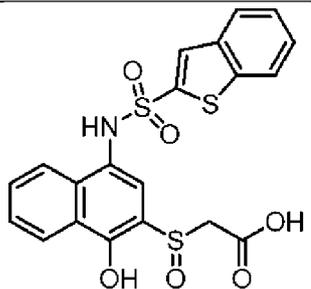
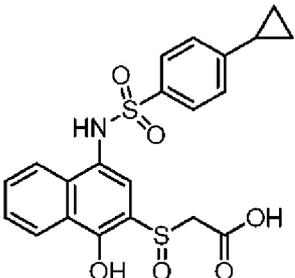
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрила,  $-N^+(R^{5-1})_3$ , фторметила, фторэтила, фтор-н-пропила, фторизопропила, метхлорила, хлорэтила, хлор-н-пропила, хлоризопропила, бромметила, бромэтила, бром-н-пропила, бромизопропила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила, метила, этила, н-пропила, изопропила, фенила, фенила, содержащего по меньшей мере один водород, замещенный  $R^{5-1}$ , метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ , где  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  каждый независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил и фторметил, фторэтил, фтор-н-пропил, фторизопропил, хлорметил, хлорэтил, хлор-н-пропил, хлоризопропил, бромметил, бромэтил, бром-н-пропил и бромизопропил.

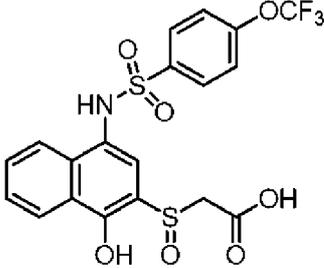
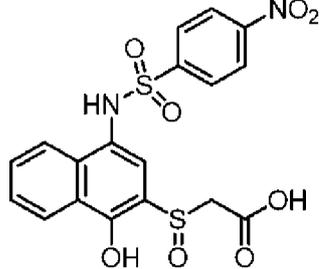
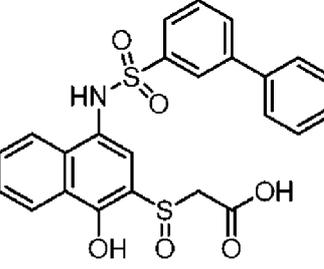
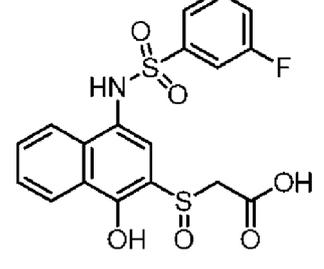
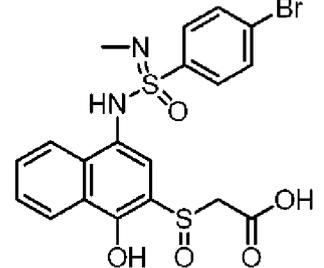
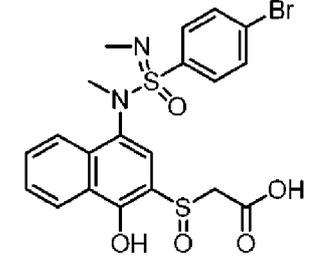
В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления соединение со структурой, представленной формулой (I), выбрано из любого из следующих соединений:

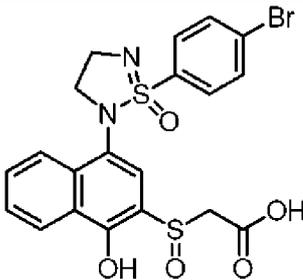
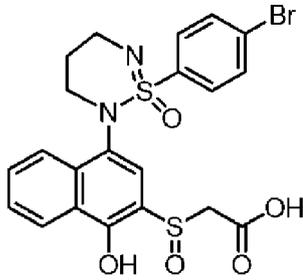
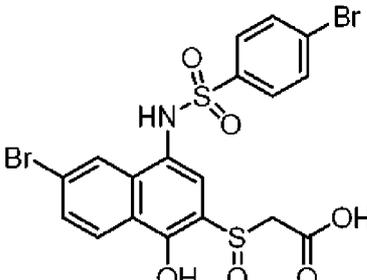
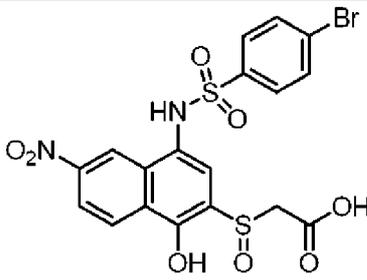
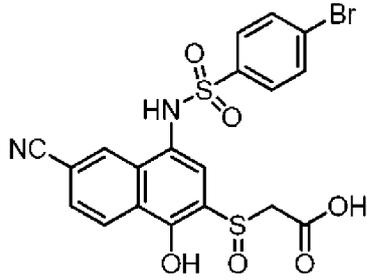
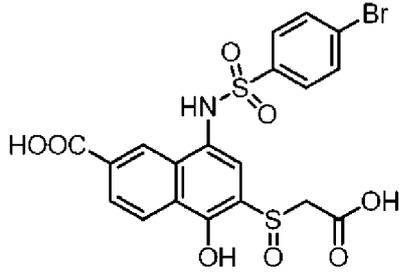
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

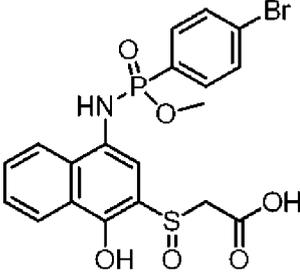
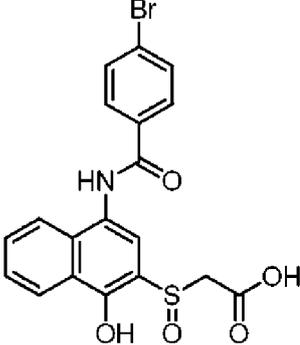
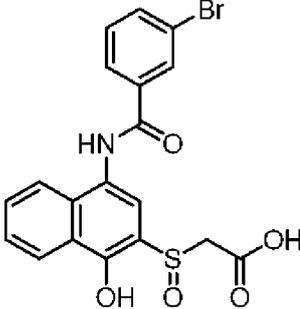
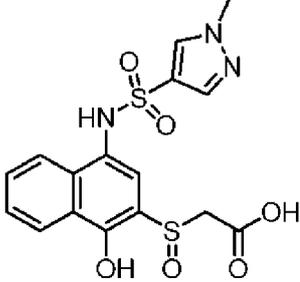
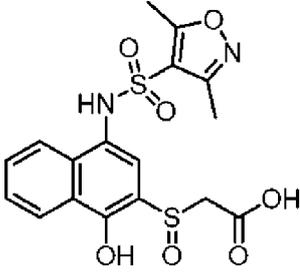
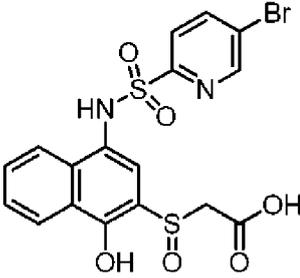
I-5	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-6	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-7-1 _	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-8	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-9-1 _	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-9-2 _	 <chem>NC(=O)CC(=O)S(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

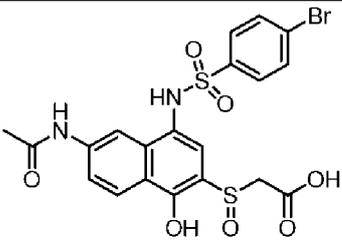
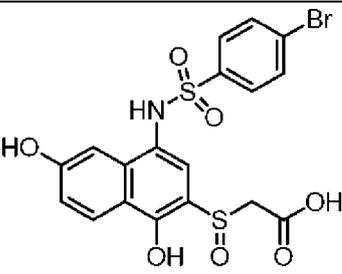
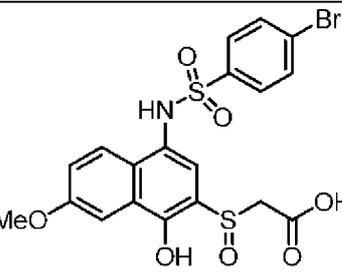
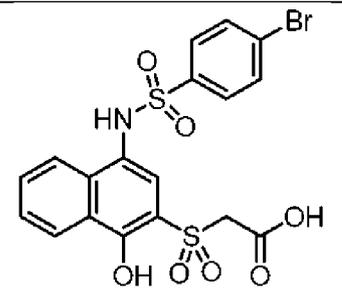
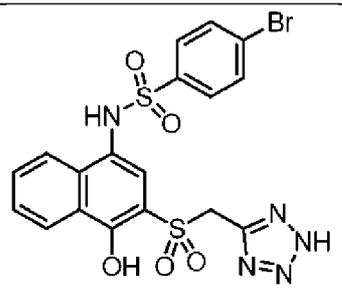
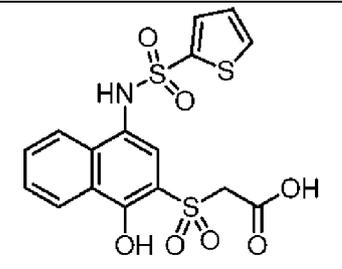
I-10	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(CS(=O)CC4=NN=CN4)c2</chem>
I-11-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(CS(=O)CC4=NN=CN4)c2</chem>
I-11-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(CS(=O)CC4=NN=CN4)c2</chem>
I-12	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(CS(=O)CC4=CC=CC=C4)c2</chem>
I-13-1	 <chem>O=C(O)CC(=O)c1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3csc3)c(O)c2</chem>
I-14-1	 <chem>O=C(O)CC(=O)c1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c(O)c2</chem>

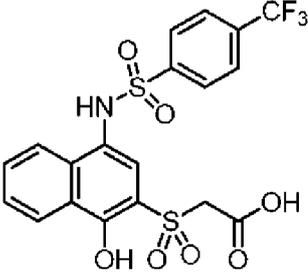
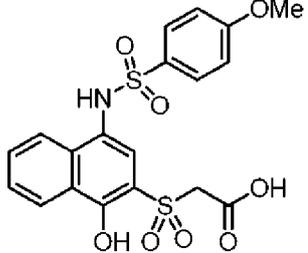
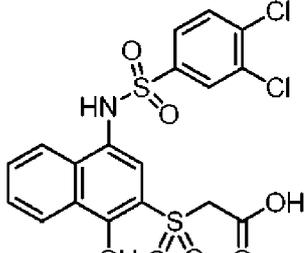
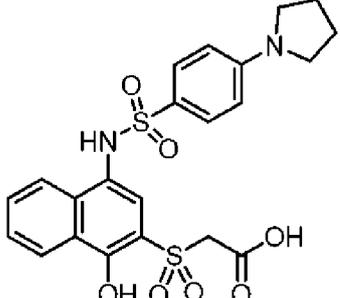
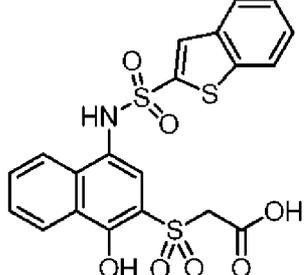
I-15-1	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(O)c(cc3ccccc23)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-16-1	 <chem>c1ccc(cc1)Oc2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-17-1	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1S(=O)(=O)Nc2c(O)c(cc3ccccc23)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-18-1	 <chem>C1CCN1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-19-1	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(c2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-20-1	 <chem>C1CC1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>

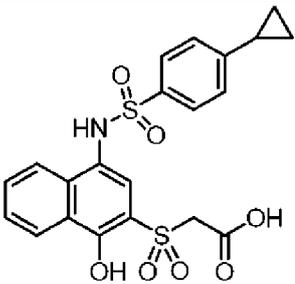
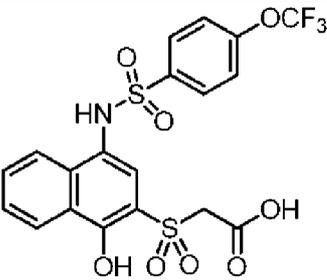
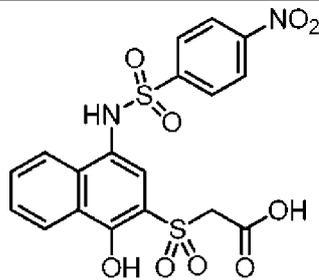
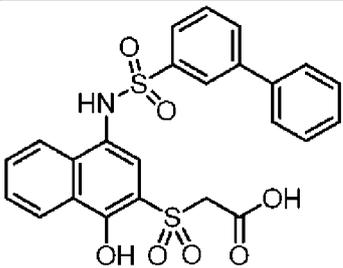
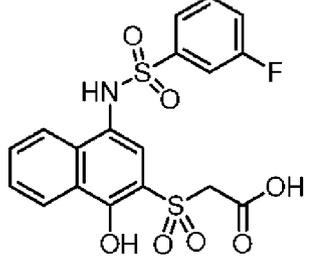
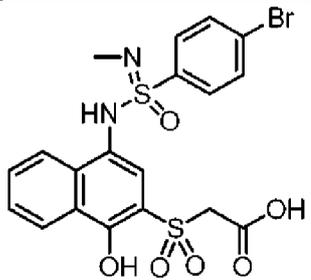
I-21-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
I-22-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
I-23-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccccc3c4ccccc4</chem>
I-24-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cccc(F)c3</chem>
I-25-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-26	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3c1c(O)c2ccccc2c1SC(=O)CC(=O)O</chem>

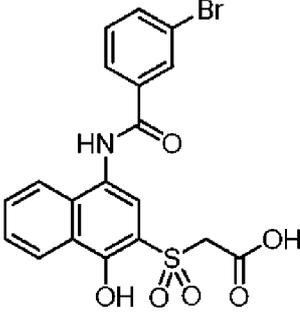
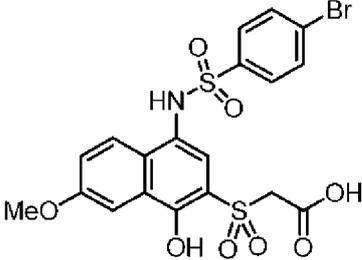
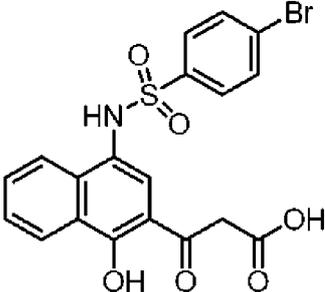
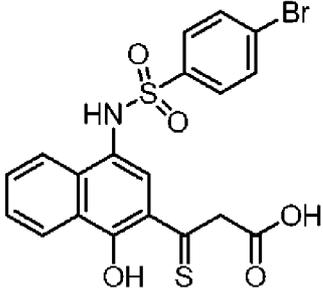
I-27	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1N1CCN(C1)S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-28	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1N1CCN(CC1)S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-29	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc(Br)ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-30	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc([N+](=O)[O-])ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-31	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc(C#N)ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-32	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc(C(=O)O)ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

I-33	
I-34	
I-35-1	
I-36	
I-37	
I-38	

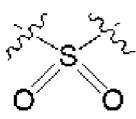
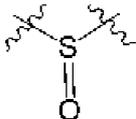
I-39	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)c(O)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c2NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-40-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(O)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c2NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-41-1	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(O)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c2NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-42	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3)cc2</chem>
I-7-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3)cc2CCN=[N+]#N</chem>
I-13-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(NS(=O)(=O)c3ccsc3)cc2S(=O)(=O)CC(=O)O</chem>

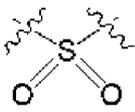
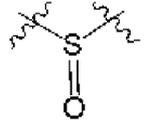
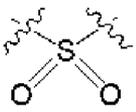
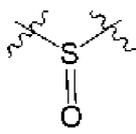
I-14-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
I-15-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC)cc3</chem>
I-16-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3</chem>
I-17-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
I-18-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(N4CCCC4)cc3</chem>
I-19-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3c4ccccc4s3</chem>

I-20-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(C1CC1)cc3</chem>
I-21-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
I-22-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
I-23-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(cc3-c4ccccc4)</chem>
I-24-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cccc(F)c3</chem>
I-25-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

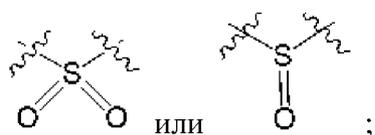
I-35-2	
I-40-2	
I-41-2	
I-43	
I-44	

Автор настоящего изобретения неожиданно обнаружил, что, когда Z представляет

собой  или , селективность индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях может быть значительно улучшена, в то время как метаболическая стабильность может быть значительно улучшена. Следовательно, в некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Z

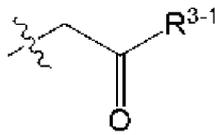
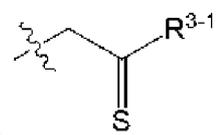
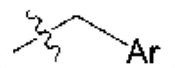
выбран из  и , например, Z представляет собой  или .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Z представляет собой



$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, фенил или  $C_{1-6}$  алкилзамещенный фенил;

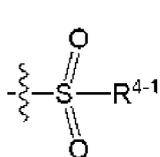
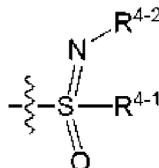
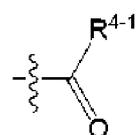
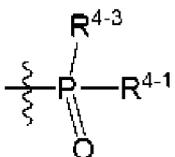
$R^3$  представляет собой ,  или  ;

где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, amino,  $C_{1-6}$  амидо,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,

$R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

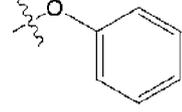
Ar представляет собой фенил, нафтил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , нафтил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;

$R^4$  представляет собой , ,  или ,

где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, нафтил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5-

или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$  или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, нитрильную группу, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $-C(O)OR^{4-12}$ ,  $-C(O)R^{4-12}$ , -



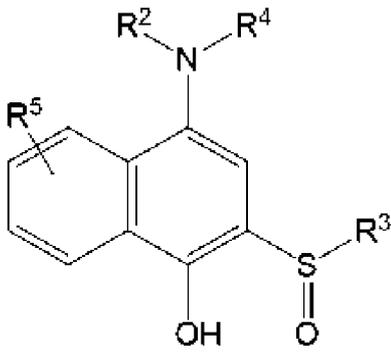
$C(O)N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ ,  $-S(O)_2 R^{4-12}$ ,  $-S(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)OR^{4-12}$  или  $R^{4-12}$ ,  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, трех-шестичленный циклоалкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, или  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, а  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

$R_{4,3}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

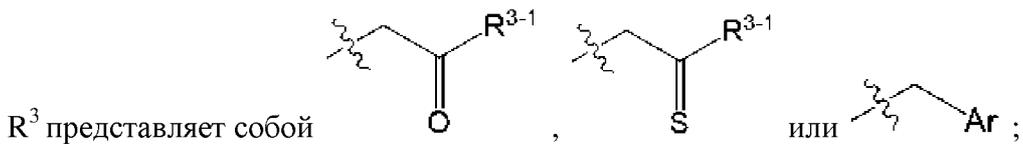
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-S(O)_2 N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил, фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a}R^{5-1b})$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)OR^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

Учитывая благоприятное воздействие на соединения с усиленным лечебным действием, в некоторых предпочтительных вариантах соединение имеет структуру, представленную формулой (II);



## II

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил,

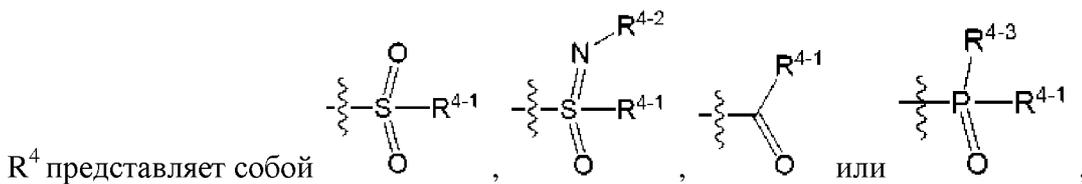


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

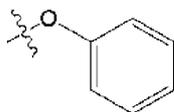
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

$Ar$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

$R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



среди них  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил, в котором по меньшей мере один атом водорода замещен  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$



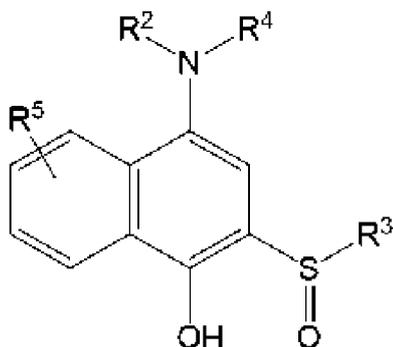
галогеналкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

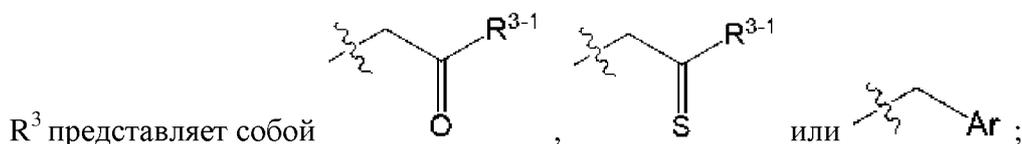
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой (II);



II

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;



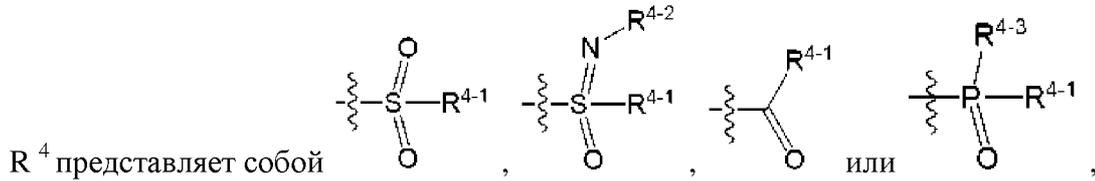
где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

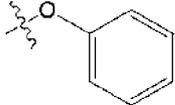
Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода,

замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a} R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$

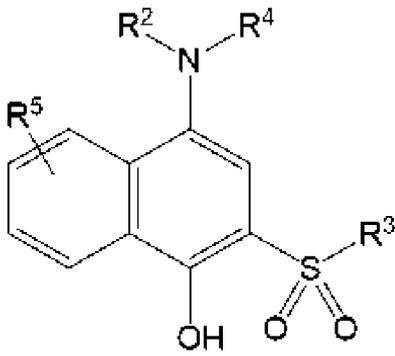
галогеналкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

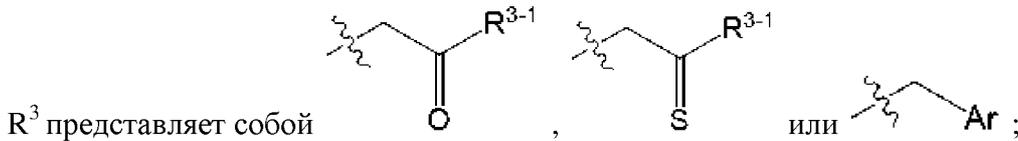
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$  и  $-N=C(R^{5-1} R^{5-1a})$ , где  $R^{5-1}$  и  $R^{5-1a}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

Исходя из улучшения способности соединения избирательно индуцировать аутофагию, снижения токсичности и лучшей метаболической стабильности в некоторых предпочтительных вариантах соединение имеет структуру, представленную формулой (III);



## III

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;

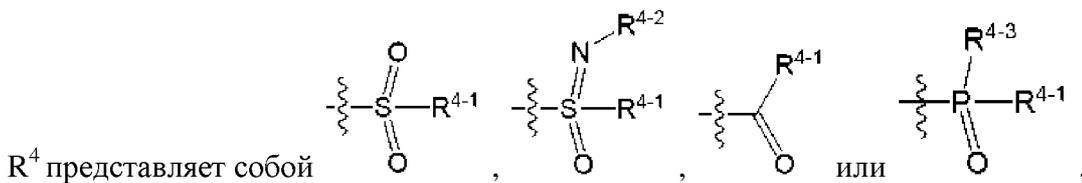


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

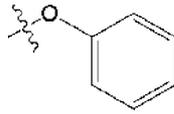
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

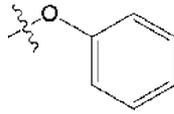
$Ar$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$



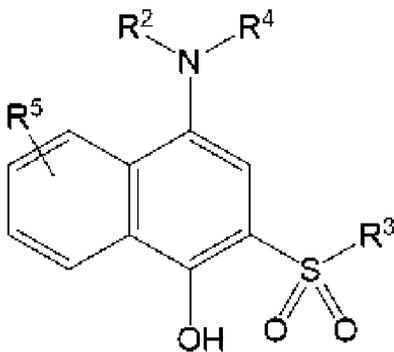
галогеналкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут быть связаны друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

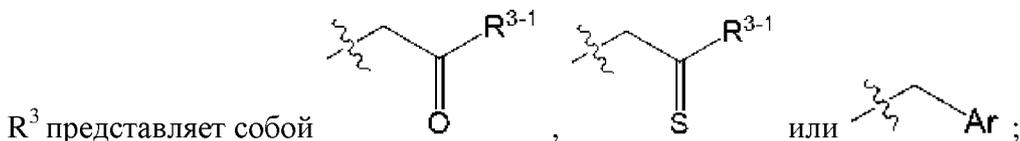
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  и  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой (III);



III

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;



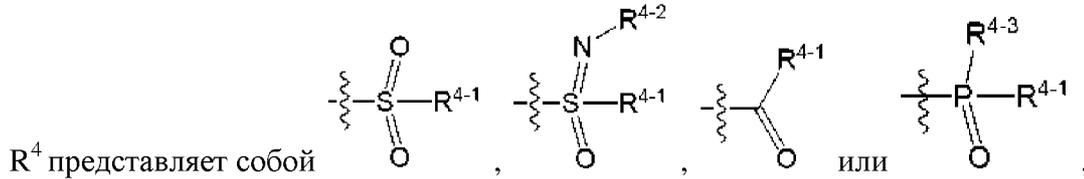
где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

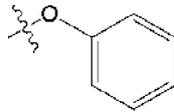
Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, или

5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$



галогеналкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут быть связаны друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый независимо выбран из гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила по меньшей мере с одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  и  $-SR^{5-1}$ , где  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенный галогеном, или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

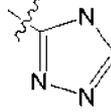
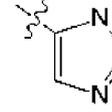
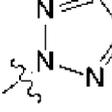
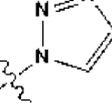
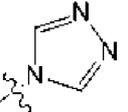
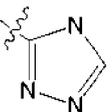
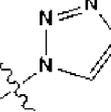
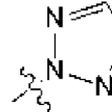
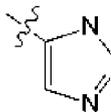
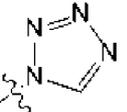
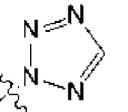
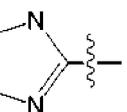
В вышеупомянутых соединениях формулы I - формулы III более предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород или метил, более предпочтительно водород.

В вышеупомянутых соединениях формулы I - формулы III более предпочтительно  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил (предпочтительно метил), трех-шестичленный циклоалкил (предпочтительно циклопропил) или трех-шестичленный эпоксиалкил

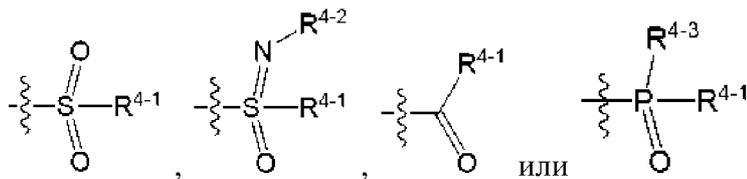
(предпочтительно оксетан).

В вышеупомянутых соединениях формулы I - формулы III более предпочтительно  $R^3$  выбран из  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ ,   $\text{Ar}$  ;

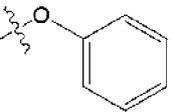
где  $\text{Ar}$  представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно 5- или 6-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил, более

предпочтительно триазолил (такой  ,  ,  ,  или  , особенно такой как  ,  ,  или  ), тетразолил (например,  ,  ,  ) или фенил.

В вышеупомянутых соединениях формулы I - формулы III более предпочтительно  $R^4$  представляет собой:



где  $R^{4-1}$  выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила (такого как тиенил, пиразолил, изоксазолил, пиридил) и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила (такого как бензотиенил), каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена группой, выбранной из следующих: галоген, нитро, фенил, нитрил, гидроксил,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{1-6}$

галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкокси,  ,  $-\text{N}(\text{R}^{4-1a}\text{R}^{4-1b})$  ( $\text{R}^{4-1a}$  и  $\text{R}^{4-1b}$  могут быть связаны друг с другом с образованием кольца, такого как пирролидиновое кольцо);

$\text{R}^{4-2}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или, когда  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{R}^{4-2}$  и  $\text{R}^2$  связаны с образованием 4-8-членного (например, 5-членного или 6-членного) кольца;

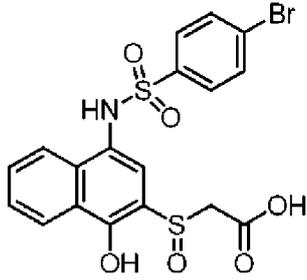
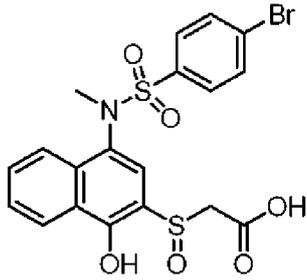
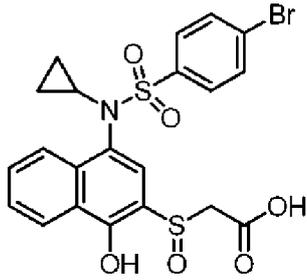
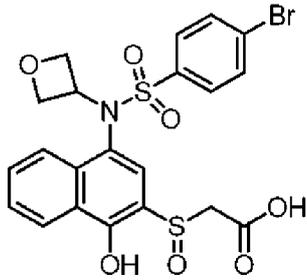
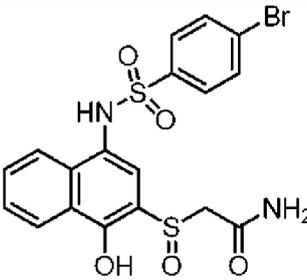
$\text{R}^{4-3}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алкил или  $\text{C}_{1-6}$  алкокси.

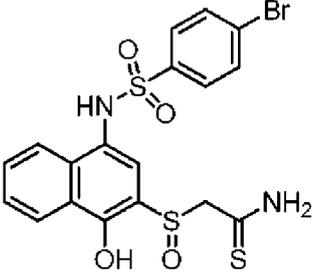
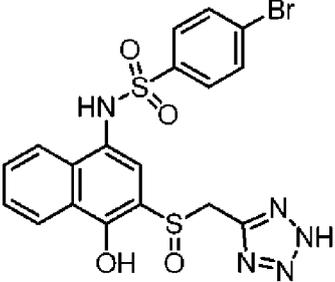
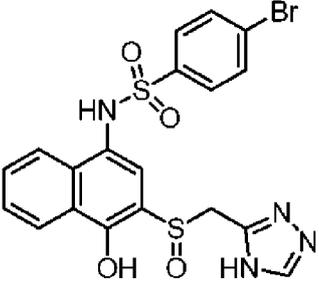
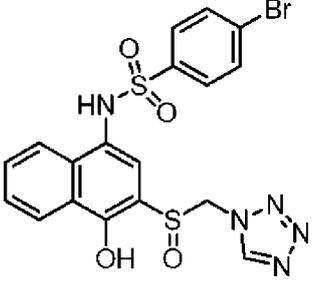
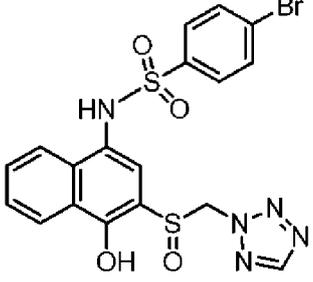
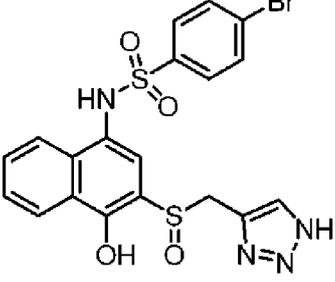
$\text{R}^{4-1a}$ ,  $\text{R}^{4-1b}$ ,  $\text{R}^{4-2}$ ,  $\text{R}^{4-3}$ ,  $\text{R}^5$  определены в контексте данного описания.

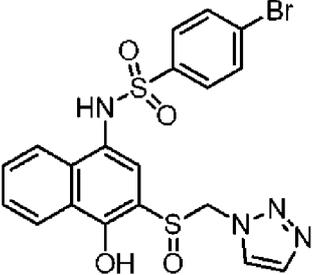
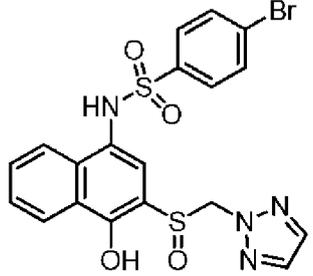
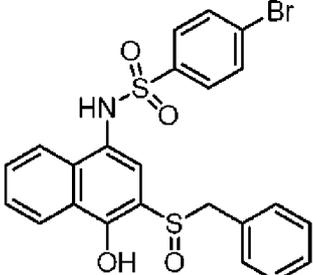
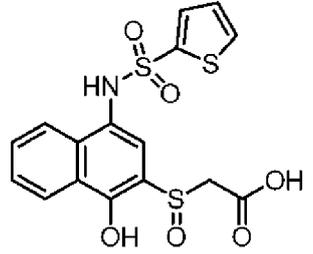
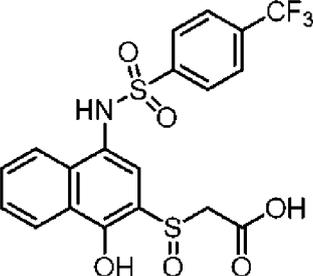
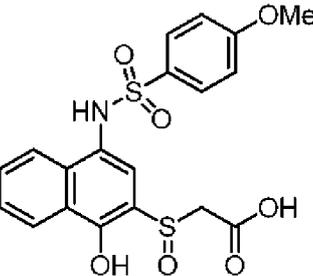
В вышеупомянутых соединениях от формулы I - формулы III предпочтительное количество  $\text{R}^5$  составляет 0~2 (особенно 0~1), и когда количество  $\text{R}^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из гидроксила,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  алкокси, нитро,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NHCO}-$

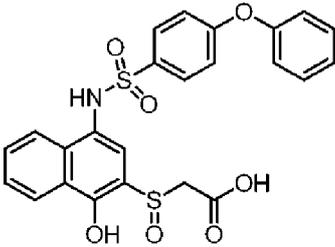
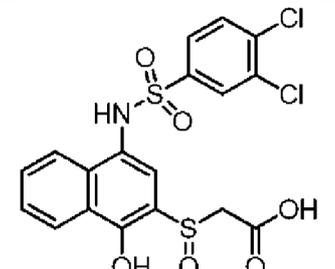
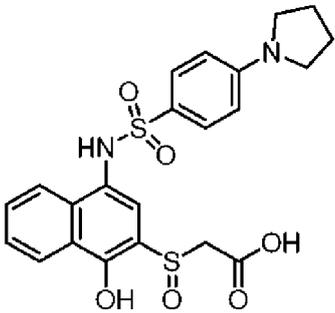
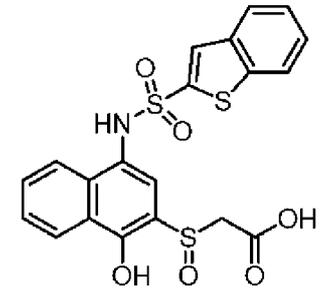
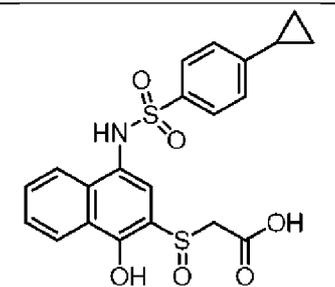
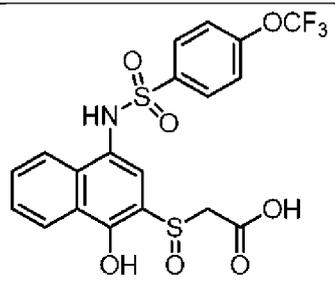
C<sub>1-4</sub> алкила (например, -NHCO-CH<sub>3</sub>).

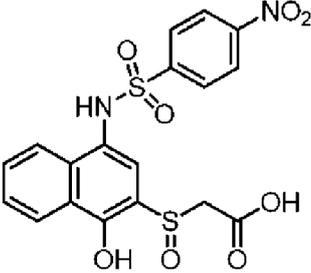
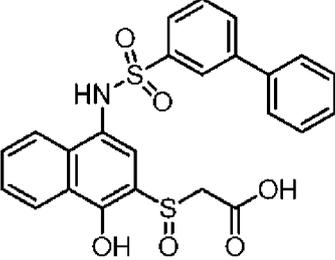
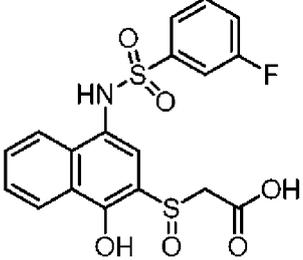
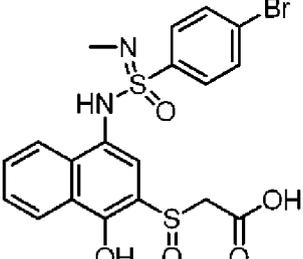
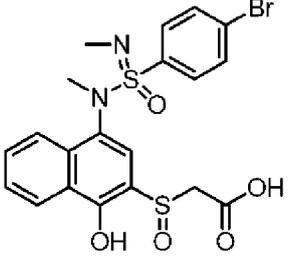
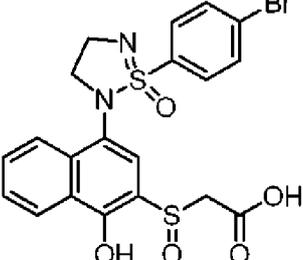
В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению выбраны из любого из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, сольватов или пролекарств:

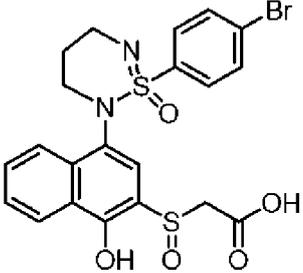
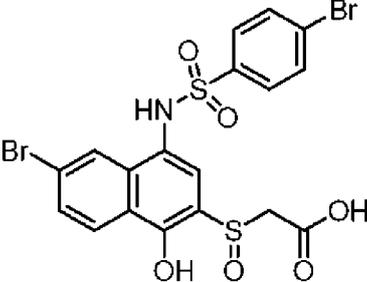
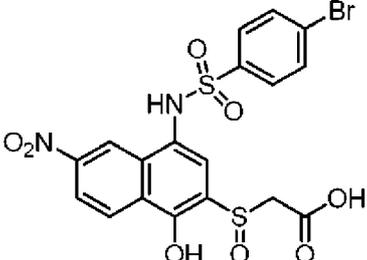
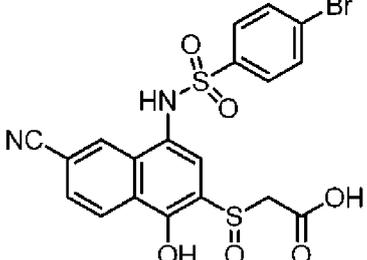
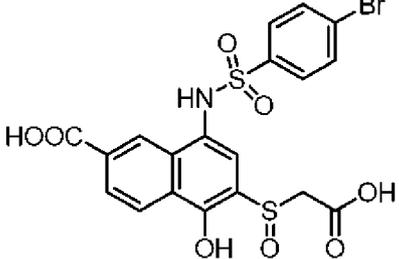
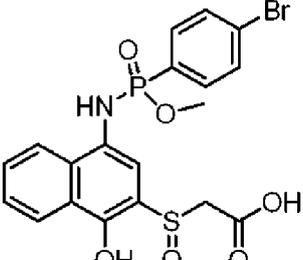
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

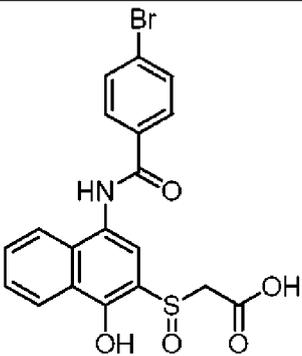
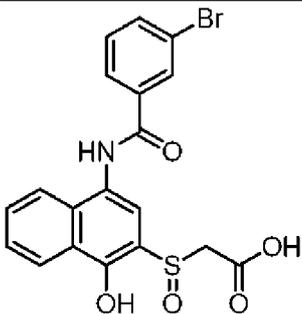
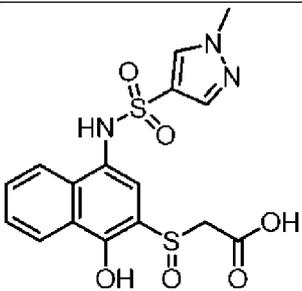
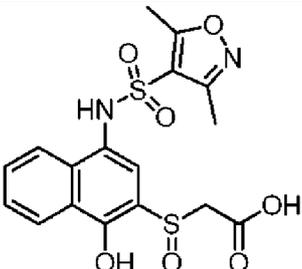
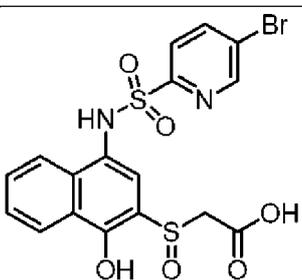
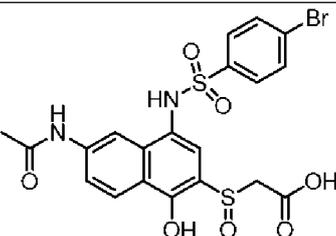
I-6	 <chem>NCC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>
I-7-1 _	 <chem>NCC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>
I-8	 <chem>C1=CN=CNC1CC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>
I-9-1 _	 <chem>C1=NN=N1CC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>
I-9-2 _	 <chem>C1=NN=N1CC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>
I-10	 <chem>NCC(S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1)S(=O)(=O)c2c(O)c3ccccc3c2NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4</chem>

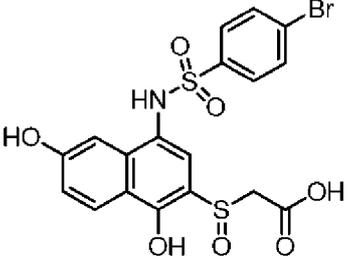
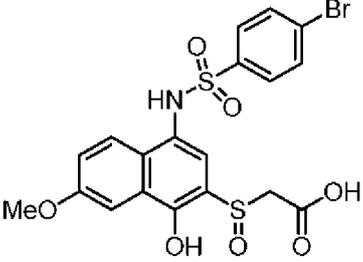
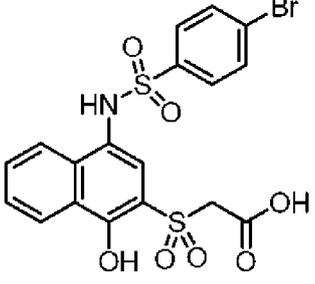
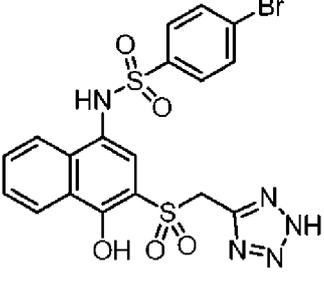
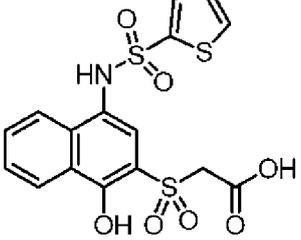
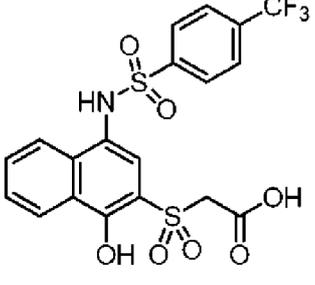
I-11-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=NC=N4)c2</chem>
I-11-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=NC=N4)c2</chem>
I-12	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)Cc4ccccc4)c2</chem>
I-13-1	 <chem>O=C(O)CC(S(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)c(O)ccc2)c(S(=O)(=O)Nc3ccsc3)</chem>
I-14-1	 <chem>O=C(O)CC(S(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)c(O)ccc2)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)</chem>
I-15-1	 <chem>O=C(O)CC(S(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)c(O)ccc2)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(OC)cc3)</chem>

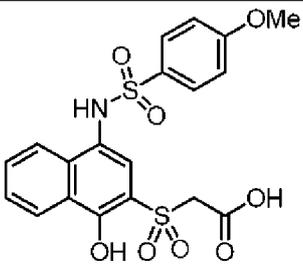
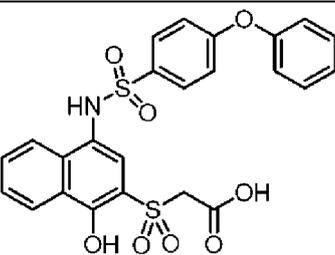
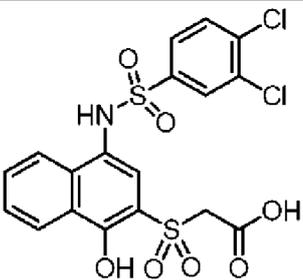
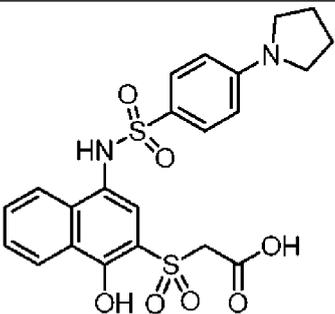
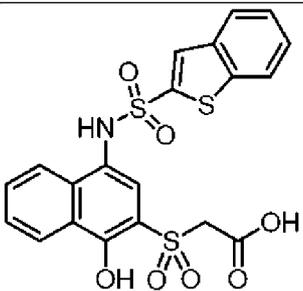
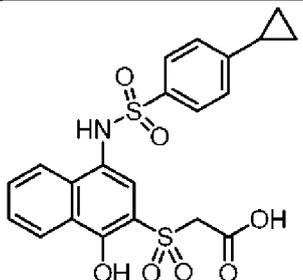
I-16-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3</chem>
I-17-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
I-18-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(N4CCCC4)cc3</chem>
I-19-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3c4ccccc4s3</chem>
I-20-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
I-21-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>

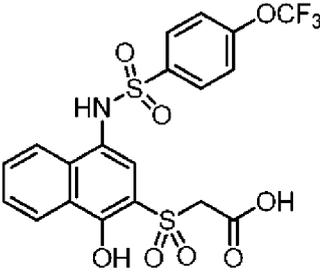
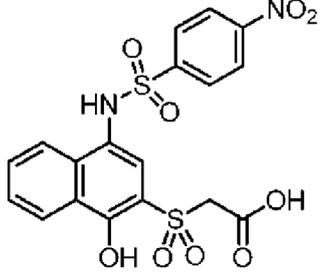
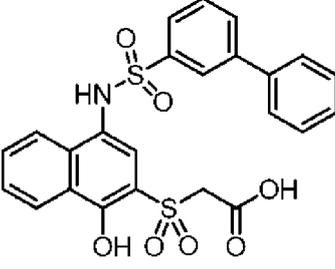
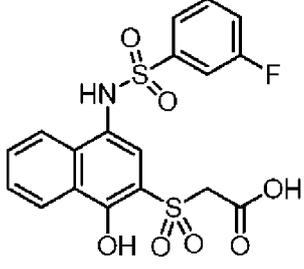
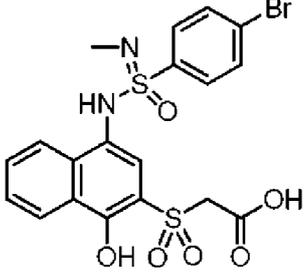
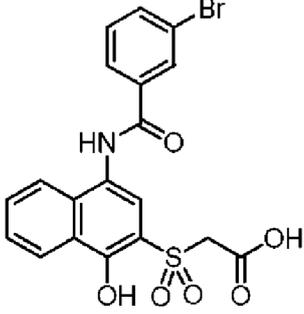
I-22-1	
I-23-1	
I-24-1	
I-25-1	
I-26	
I-27	

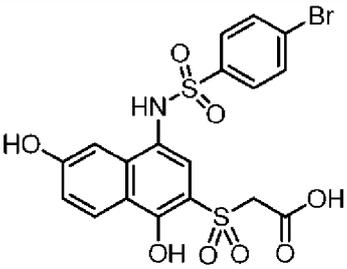
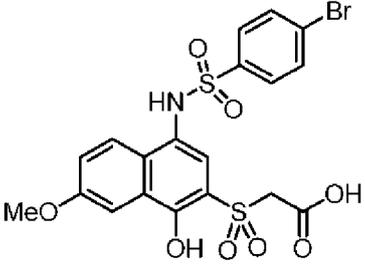
I-28	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)N3CCN(C3)S(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)Br</chem>
I-29	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)NS(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
I-30	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)NS(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
I-31	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)NS(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
I-32	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)NS(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
I-33	 <chem>O=C(O)CC(=O)S1=C(O)C=C2C(=C1)C=C(C2)NP(=O)(OC)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>

I-34	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1Nc3ccc(Br)cc3</chem>
I-35-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1Nc3cccc(Br)c3</chem>
I-36	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3nn[nH]3</chem>
I-37	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3c(C)nn(C)c3</chem>
I-38	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cc(Br)ncn3</chem>
I-39	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc(NC(C)=O)ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

I-40-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2</chem>
I-41-1	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2O</chem>
I-42	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2</chem>
I-7-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)NN)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2</chem>
I-13-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccsc3)c2</chem>
I-14-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c2</chem>

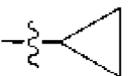
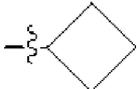
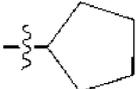
I-15-2	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(O)c(cc3ccccc23)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-16-2	 <chem>c1ccc(cc1)Oc2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-17-2	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1S(=O)(=O)Nc2c(O)c(cc3ccccc23)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-18-2	 <chem>C1CCN1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-19-2	 <chem>c1ccc2c(c1)sc2S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>
I-20-2	 <chem>C1CC1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3c(O)c(cc4ccccc34)C(=O)CC(=O)O</chem>

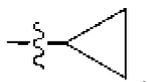
I - 21-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
I - 22-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
I - 23-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccccc3c4ccccc4</chem>
I - 24-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cccc(F)c3</chem>
I - 25-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I - 35-2	 <chem>CC(=O)OS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NC(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

I - 40-2	
I - 41-2	

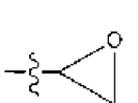
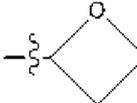
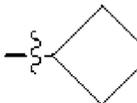
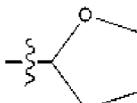
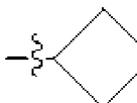
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{1-6}$  алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, а  $C_{1-4}$  алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил, такой как метил или этил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления трех-шестичленный циклоалкил предпочтительно представляет собой  $C_{3-5}$  циклоалкил и  $C_{3-5}$  циклоалкил

предпочтительно представляет собой ,  или , например:



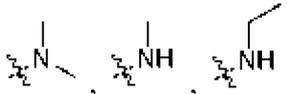
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления трех-шестичленный

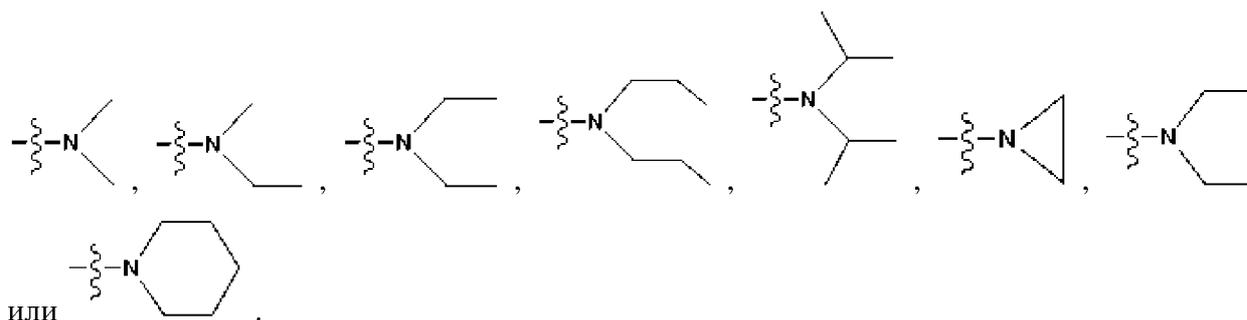
эпоксипалкил предпочтительно представляет собой , , ,  или , например: .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления фенил, замещенный  $C_{1-6}$  алкилом, предпочтительно представляет собой фенил, замещенный  $C_{1-4}$  алкилом, более предпочтительно фенил, замещенный любым из метила, этила, н-пропила, изопропила, бутила, изобутила и трет-бутила.

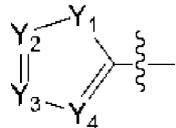
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{1-6}$  алкокси предпочтительно представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси, более предпочтительно метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси или н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси или изобутокси.

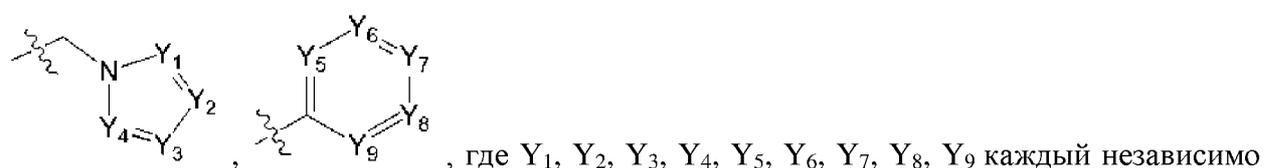
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$

$3b)$ ,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ ,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$  предпочтительно представляют собой 

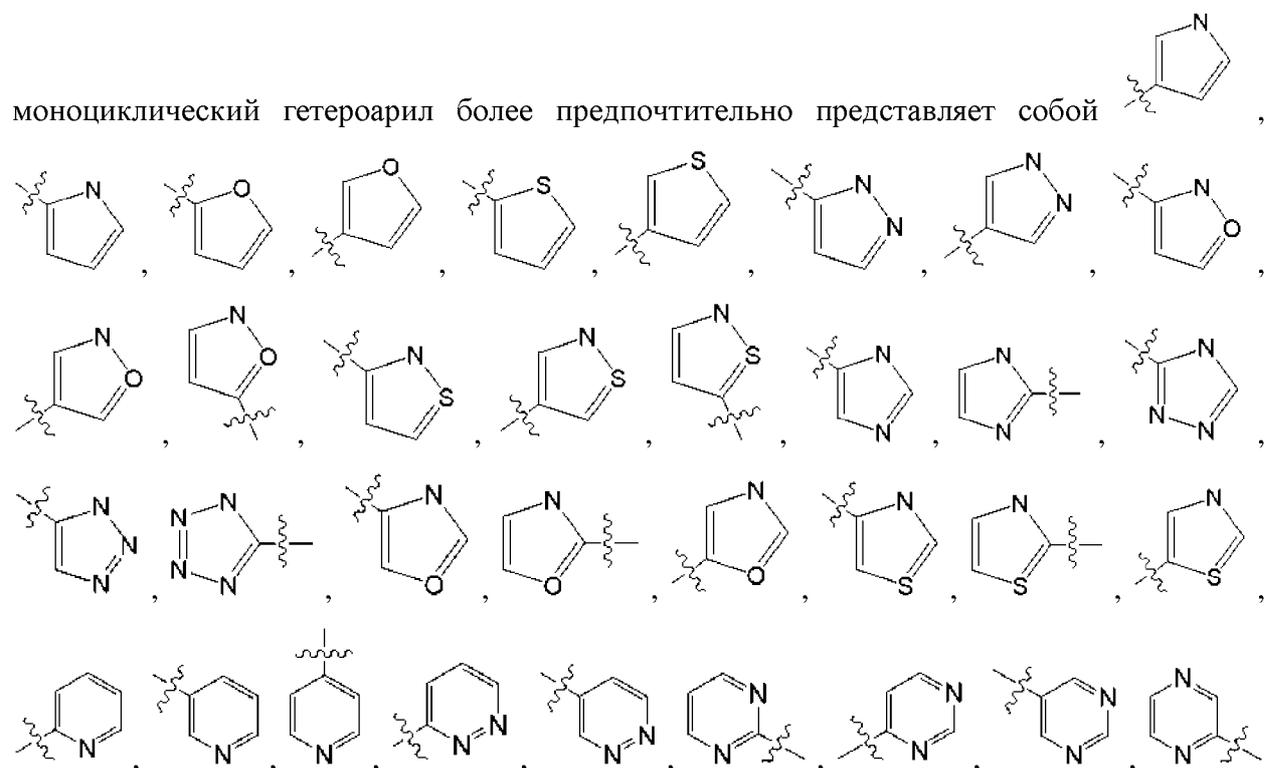


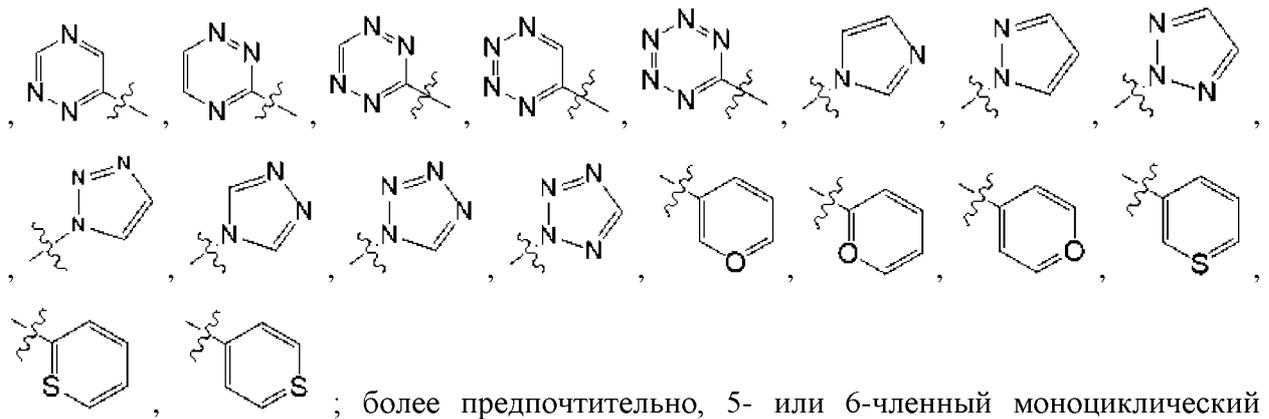
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления 5- или 6-членный

моноциклический гетероарил предпочтительно представляет собой 

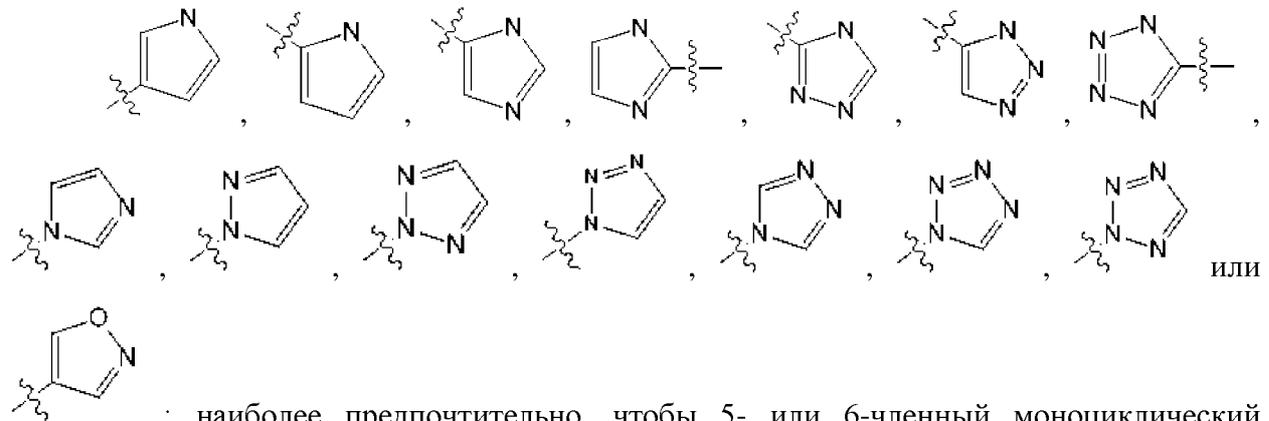


выбран из C, N, O или S, и  $Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  не все представляют собой C, и  $Y_5, Y_6, Y_7, Y_8$  и  $Y_9$  не все представляют собой C; 5- или 6-членный моноциклический гетероарил более предпочтительно представляет собой пирролил, фурил, тиенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, пиранил, тиапиран, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиперазинил, триазолил, тетразолил; 5- или 6-членный

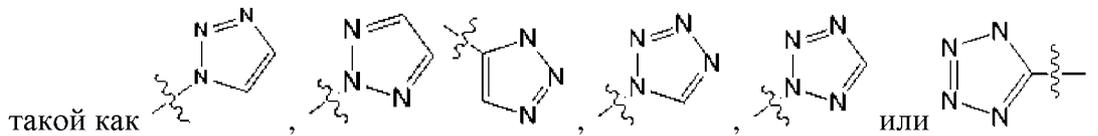




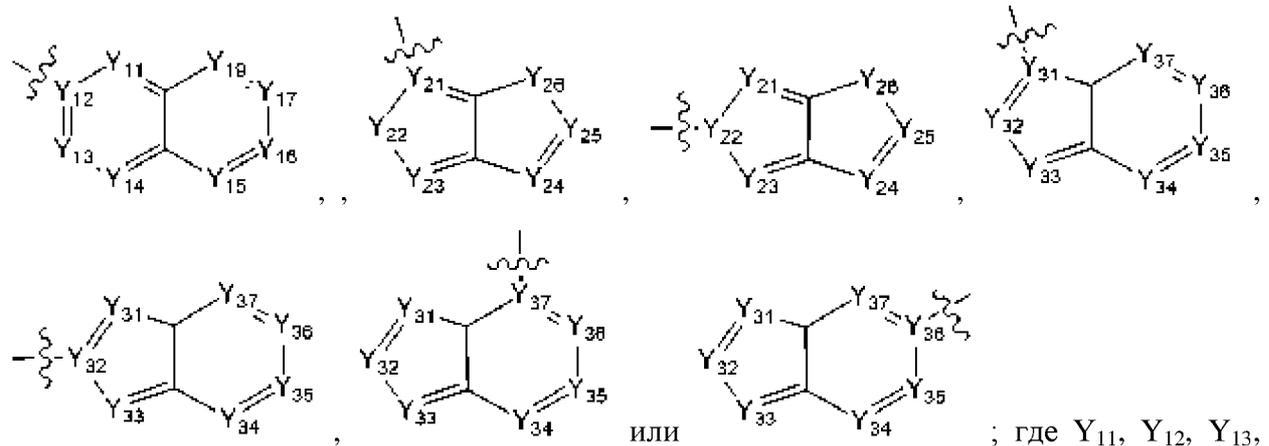
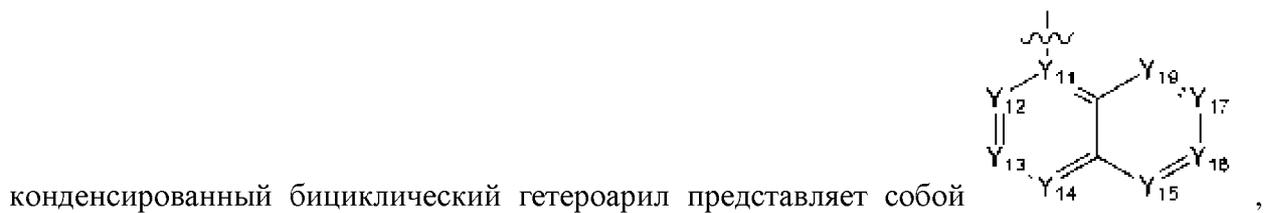
; более предпочтительно, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил, такой как:



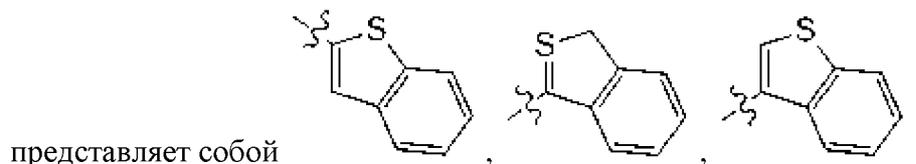
; наиболее предпочтительно, чтобы 5- или 6-членный моноциклический гетероарил представлял собой 5-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил,



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления 8-10-членный



$Y_{14}$ ,  $Y_{15}$ ,  $Y_{16}$ ,  $Y_{17}$ ,  $Y_{18}$  и  $Y_{19}$  каждый независимо выбран из C, N, O или S, и  $Y_{11}$ ,  $Y_{12}$ ,  $Y_{13}$ ,  $Y_{14}$ ,  $Y_{15}$ ,  $Y_{16}$ ,  $Y_{17}$ ,  $Y_{18}$  и  $Y_{19}$  не все представляют собой C;  $Y_{21}$ ,  $Y_{22}$ ,  $Y_{23}$ ,  $Y_{24}$ ,  $Y_{25}$  и  $Y_{26}$  каждый независимо выбран из C, N, O или S, и  $Y_{21}$ ,  $Y_{22}$ ,  $Y_{23}$ ,  $Y_{24}$ ,  $Y_{25}$  и  $Y_{26}$  не все представляют собой C;  $Y_{31}$ ,  $Y_{32}$ ,  $Y_{33}$ ,  $Y_{34}$ ,  $Y_{35}$ ,  $Y_{36}$  и  $Y_{37}$  каждый независимо выбран из C, N, O или S, и  $Y_{31}$ ,  $Y_{32}$ ,  $Y_{33}$ ,  $Y_{34}$ ,  $Y_{35}$ ,  $Y_{36}$  и  $Y_{37}$  не все представляют собой C; 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил более предпочтительно представляет собой индолил, бензиндолил, бензотиенил, карбазолил, хинолил, птеридил, пуринил; 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил наиболее предпочтительно



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления галоген предпочтительно представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{1-6}$  галогеналкил предпочтительно представляет собой  $C_{1-3}$  алоалкил; более предпочтительно фторметил, фторэтил, фтор-н-пропил, фторизопропил, хлорметил, хлорэтил, хлор-н-пропил, хлоризопропил, бромметил, бромэтил, бром-н-пропил, бромизопропил, йодметил, йодэтил, йод-н-пропил, йодизопропил; наиболее предпочтительно трифторметил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{1-6}$  галогеналкокси предпочтительно представляет собой  $C_{1-3}$  галогеналкокси; более предпочтительно фторметокси, фторэтокси, фтор-н-пропокси, фторизопропокси, хлорметокси, хлорэтокси, хлор-н-пропокси, хлоризопропокси, бромметокси, бромэтокси, бром-н-пропокси, бромизопропокси, йодоксиметил, йодэтокси, йод-н-пропокси, йодизопропокси; наиболее предпочтительно трифторметокси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{2-6}$  алкенил предпочтительно представляет собой  $C_{2-4}$  алкенил, более предпочтительно  $-CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_3$ ,  $-CH=CH-CH=CH_2$ .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  $C_{2-6}$  алкинил предпочтительно представляет собой  $C_{2-6}$  алкинил, более предпочтительно  $-C\equiv CH$ ,  $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ .

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения и их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или пролекарство, как описано в первом аспекте настоящего изобретения.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или пролекарства, как описано в первом аспекте настоящего изобретения, или фармацевтической композиции, описанной во втором аспекте настоящего изобретения при получении

индукторов митофагии (особенно селективных индукторов митофагии).

По сравнению с предшествующим уровнем техники настоящее изобретение имеет по меньшей мере следующие преимущества:

(1) Соединение и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты или пролекарства, представленные в первом аспекте настоящего изобретения, или фармацевтическая композиция, представленная во втором аспекте настоящего изобретения, могут индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях и избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях, не воздействуя на нормальные митохондрии или лишь незначительно воздействуя на нормальные митохондрии;

(2) Соединение и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты или пролекарства, представленные в первом аспекте настоящего изобретения, или фармацевтическая композиция, представленная во втором аспекте настоящего изобретения, обладают превосходными свойствами метаболической стабильности и фармакокинетическими свойствами по сравнению с UMI-77;

(3) Соединение и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты или пролекарства, представленные в первом аспекте настоящего изобретения, или фармацевтическая композиция, представленная во втором аспекте настоящего изобретения, менее токсичны, имеют лучшую лекарственную способность по сравнению с UMI-77;

(4) Соединение и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты или пролекарства, представленные в первом аспекте настоящего изобретения, или фармацевтическая композиция, представленная во втором аспекте настоящего изобретения.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению обладают эффектом индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях или улучшения метаболической стабильности. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектом как селективного индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях, так и улучшения метаболической стабильности.

Более предпочтительно, предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектом селективного индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях или улучшения метаболической стабильности. Особенно предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектом как селективного индуцирования поврежденной митофагии, так и улучшения метаболической стабильности.

Следует понимать, что в рамках настоящего изобретения вышеупомянутые технические особенности настоящего изобретения и технические особенности, конкретно описанные ниже (например, варианты осуществления), могут быть объединены друг с другом для формирования новых или предпочтительных технических решений. Из-за ограничений по объему они не будут описаны здесь по отдельности.

### Описание графических материалов

Один или несколько вариантов осуществления проиллюстрированы изображениями на соответствующих графиках, и эти примерные иллюстрации не являются ограничениями вариантов осуществления.

На фиг. 1 представлен график, демонстрирующий результаты испытаний способности соединения **I-2** индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях в тестовом примере 1 настоящего изобретения;

На фиг. 2 представлен график, демонстрирующий результаты испытаний способности **UMI-77, I-2, и I-1** избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях в тестовом примере 1 настоящего изобретения;

На фиг. 3 представлен график, демонстрирующий результаты испытаний на стабильность в микросомах печени *in vitro* соединений **UMI-77, I-2, и I-1** в тестовом примере 2 настоящего изобретения;

На фиг. 4 представлен график, демонстрирующий результаты испытаний на стабильность в плазме *in vitro* соединений **UMI-77, I-2, и I-1** в тестовом примере 3 настоящего изобретения;

На фиг. 5 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **UMI-77, введенного** внутривенно в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 6 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **UMI-77, введенного** перорально в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 7 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1, введенного** внутривенно в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 8 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1, введенного** стандартным мышам перорально в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 9 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1, введенного** стандартным мышам интраперитонеально в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 10 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-2, введенного** **стандартным** мышам внутривенно в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 11 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-2, введенного** стандартным мышам перорально в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 12 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1, введенного** крысам **SD** внутривенно в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 13 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1, введенного** крысам **SD** интраперитонеально в тестовом примере 4 настоящего изобретения;

На фиг. 14 представлен график зависимости «лекарство-время» для соединения **I-1,**

введенного крысам SD перорально в тестовом примере 4 настоящего изобретения.

#### Подробное описание изобретения

В ходе подробных экспериментальных исследований изобретатель обнаружил, что соединения, описанные в первом аспекте настоящего изобретения, обладают эффектом индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях или улучшения метаболической стабильности.

Предпочтительно, предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектами индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях и улучшения метаболической стабильности.

Более предпочтительно, предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектом селективного индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях или улучшения метаболической стабильности. Особенно предпочтительные соединения по настоящему изобретению обладают эффектом селективного индуцирования аутофагии в поврежденных митохондриях и улучшения метаболической стабильности.

#### Термины

В контексте данного документа термин «митофагия» относится к процессу избирательной деградации митохондрий посредством аутофагии, которая является важным механизмом контроля качества и количества митохондрий.

В контексте данного документа термин «индуктор митофагии» относится к соединению, которое может индуцировать функцию митофагии.

В контексте данного документа термин «алкил» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью. Термин «C<sub>1-6</sub> алкил» относится к алкилу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода, неограничивающими примерами являются: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и различные изомеры с разветвленной цепью и т.д. Термин «C<sub>1-4</sub> алкил» относится к алкилу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 4 атомов углерода. Если C<sub>1-4</sub> алкил находится на конце молекулы, неограничивающими примерами являются: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, или когда две части молекулы соединены через алкил, неограничивающими примерами являются: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, каждый водород C<sub>1-4</sub> алкила может быть замещен заместителем, дополнительно указанным в данном документе.

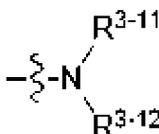
В контексте данного документа термин «алкенил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Каждый водород в алкенильном углероде может быть замещен

заместителем, дополнительно указанным в данном документе. Термин «C<sub>2-6</sub> алкенил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Если он находится на конце молекулы, неограничивающими примерами являются: -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, или когда две части молекулы соединены через алкенил, неограничивающим примером является -CH=CH-. Каждый водород алкенильных атомов углерода C<sub>2-6</sub> может быть замещен заместителем, дополнительно указанным в данном документе.

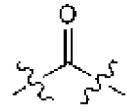
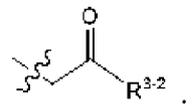
В контексте данного документа термин «алкинил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Каждый водород в алкинильном углероде может быть замещен заместителем, дополнительно указанным в данном документе. Термин «C<sub>2-6</sub> алкинил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Если он находится на конце молекулы, неограничивающими примерами являются: -C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, или, когда две части молекулы соединены через алкинил, неограничивающим примером является -C≡C-. Каждый водород в C<sub>2-6</sub> алкинильном углероде может быть замещен заместителем, дополнительно указанным в данном документе.

В контексте данного документа термин «алкокси» относится к группе, имеющей структуру «-O-алкил», где алкил является таким, как определено выше. Термин «C<sub>1-6</sub> алкокси» относится к алкокси группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, неограничивающими примерами являются: метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, н-пентилокси, и т. д.

В контексте данного документа термин «амидо» относится к группе, образованной заменой по меньшей мере одного атома водорода в аминогруппе алкилом. Например: в

амидо  один из R<sup>3-11</sup> и R<sup>3-12</sup> представляет собой алкил, другой представляет собой водород; или все R<sup>3-11</sup> и R<sup>3-12</sup> представляют собой алкил; когда все R<sup>3-11</sup> и R<sup>3-12</sup> представляют собой алкил, R<sup>3-11</sup> и R<sup>3-12</sup> могут быть связаны с образованием кольца.

В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкилу с одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомами водорода, замещенными галогеном, где алкил является таким, как определено выше.

В контексте данного документа термин «(O)» относится к  . В одном варианте осуществления -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>3-2</sup> относится к  .

В контексте данного документа термин «галогеноксиалкил» относится к алкокси с одним или несколькими атомами водорода, замещенными галогеном, где алкокси является таким, как определено выше.

В контексте данного документа термины «арил», «арильное кольцо» и «ароматическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к полностью углеродным моноциклическим, полностью углеродным неконденсированным полициклическим (кольца, соединенные ковалентными связями, неконденсированные) или полностью углеродным конденсированным полициклическим (то есть кольца, имеющие общие пары соседних атомов углерода) группам, по меньшей мере одно кольцо в группе является ароматическим, то есть имеет кольцеобразующую сопряженную  $\pi$ -электронную систему.

В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к арильной группе, в которой по меньшей мере один из атомов углерода в кольце, составляющих арил, заменен гетероатомом, который не является атомом углерода, таким как S, N или O.

В контексте данного документа термин «моноциклический гетероарил» относится к гетероарильной группе, имеющей только одно ароматическое кольцо, где гетероарил является таким, как определено выше. Термин «5- или 6-членный моноциклический гетероарил» относится к моноциклическому гетероарилу, имеющему 5 или 6 кольцевых атомов, из которых 1, 2 или 3 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или  $S(=O)m'$  (где  $m'$  представляет собой целое число от 0 до 2), неограничивающие примеры: тиофен, фуран, тиазол, изотиазол, имидазол, оксазол, пиррол, пиразол, триазол (например, 1, 2, 3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол и др.), тетразол, изоксазол, оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, тиadiaзол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и др.

В контексте данного документа термин «гетероарил с конденсированным кольцом» относится по меньшей мере к двум ароматическим кольцам, в которых два кольцевых атома расположены рядом друг с другом, где гетероарил является таким, как определено выше. Термин «конденсированный бициклический гетероарил» относится к конденсированному кольцевому гетероарилу, имеющему два ароматических кольца, где конденсированный кольцевой гетероарил является таким, как определено выше. Термин «8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил» относится к соединениям, имеющим от 8 до 10 кольцевых атомов, из которых 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или  $S(=O)m'$  (где  $m'$  представляет собой целое число от 0 до 2), неограничивающие примеры включают: бензо[d]изоксазол, 1H-индол, изоиндол, 1H-бензо[d]имидазол, бензо[d]изотиазол, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол, бензо[d]оксазол, бензо[d]тиазол, индазол, бензофуран, бензо[b]тиофен, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин, пиридо[3,2-d]пиримидин, пиридо[2,3-d]пиримидин, пиридо[3,4-d]пиримидин, пиридо[4,3-d]пиримидин, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, пиазол[1,5-a]пиримидин, имидазо[1,2-b]пиридазин и др.

В контексте данного документа термин «эффективная доза» или «терапевтически эффективная доза» относится к химическому лекарственному соединению (например, соединению, которое проявляет активность в качестве модулятора NLRP1/3, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату и/или сокристаллу;) в количестве достаточном для того, чтобы при введении доза облегчала до определенной степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результаты включают облегчение и/или ремиссию признаков, симптомов или причин заболевания или любых других желаемых изменений в биологической системе. Соответствующая «эффективная» доза в любой конкретной ситуации определяется с помощью любой подходящей методики, например, исследований по увеличению дозы.

В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, несущая среда, растворитель или упаковочные материалы. В одном варианте осуществления каждый компонент совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и пригоден для контакта с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений и является «фармацевтически приемлемым» в смысле соразмерности разумного соотношения пользы и риска.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» может относиться к фармацевтически приемлемым солям присоединения, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты и органические кислоты. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, описанного в данном документе, с кислотой. Термин «фармацевтически приемлемая соль» может также относиться к образованию соли путем взаимодействия соединения, имеющего кислотную группу, с основанием или фармацевтически приемлемыми солями присоединения, полученными другими способами, как было определено ранее. Фармакологически приемлемая соль не имеет особых ограничений при условии, что ее можно использовать в лекарственных средствах. Примеры солей, образованных соединениями, описанными в данном документе, с основаниями, включают следующие: соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; или образующиеся в результате реакции с дициклогексиламином, N-метил-D-глюкозамином или трис(гидроксиметил)метиламином; соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соли аммония. Соль может представлять собой соль присоединения кислоты, примером чего является добавление солей к следующим кислотам: неорганическим кислотам, таким как соляная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическим кислотам, таким как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота,

янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислым аминокислотам, таким как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

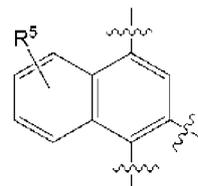
В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, несущая среда, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и пригоден для контакта с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений и является «фармацевтически приемлемым» в смысле соразмерности разумного соотношения пользы и риска.

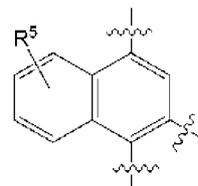
В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения, описанного в данном документе, и «вспомогательных веществ», таких как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загустители. Фармацевтические композиции облегчают введение соединений в организм. В данной области техники существует множество способов введения соединений, включая, но не ограничиваясь этим, ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

В контексте данного документа термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кота, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо, например, в отношении млекопитающих (например, человека).

В контексте данного документа термины «лечить, лечение и терапия» в контексте лечения заболевания или расстройства подразумевают включающие облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния, при этом термин «расстройство» в контексте данного документа всегда следует понимать как означающий «расстройство, заболевание или состояние» или один или несколько симптомов, связанных с расстройством; или замедление расстройства или состояния, или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения одного или нескольких его симптомов.

Если не указано иное, термин «селективный» в контексте данного документа относится к свойству значительно индуцировать поврежденную митофагию, не воздействуя на нормальные митохондрии или лишь слабо воздействуя на нормальные митохондрии. Термин «метаболическая стабильность» в контексте данного документа включает, но не ограничивается этим, стабильность микросом печени и стабильность плазмы.

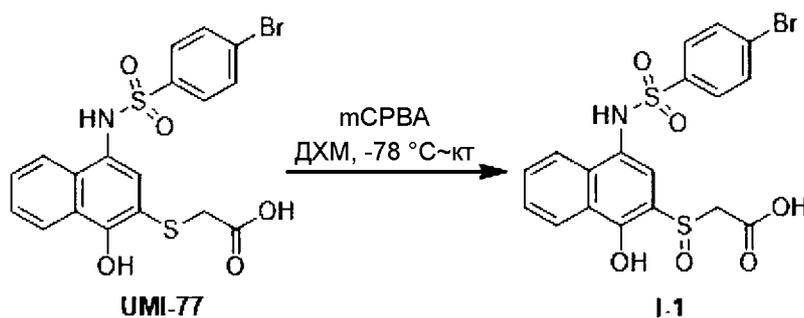


Если не указано иное, в контексте данного документа «  » означает, что нафталиновое кольцо (включая два бензольных кольца слева и справа) замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R<sup>5</sup>, и, когда нафталиновое кольцо замещено более чем одним R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> может быть одним и тем же или отличаться каждый раз, когда он появляется.

Чтобы прояснить цель, технические решения и преимущества вариантов осуществления настоящего изобретения, настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже в сочетании с конкретными вариантами осуществления. Следует понимать, что эти примеры используются только для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Экспериментальные способы без указания конкретных условий в следующих примерах обычно соответствуют обычным условиям или условиям, рекомендованным производителем. Если не указано иное, проценты и части указаны по массе. Экспериментальные материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное.

Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистами в той области техники, к которой относится данная заявка. Следует отметить, что используемые в данном документе термины предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначены для ограничения иллюстративных вариантов осуществления настоящего изобретения.

#### Пример 1. Синтез и характеристика соединения I-1

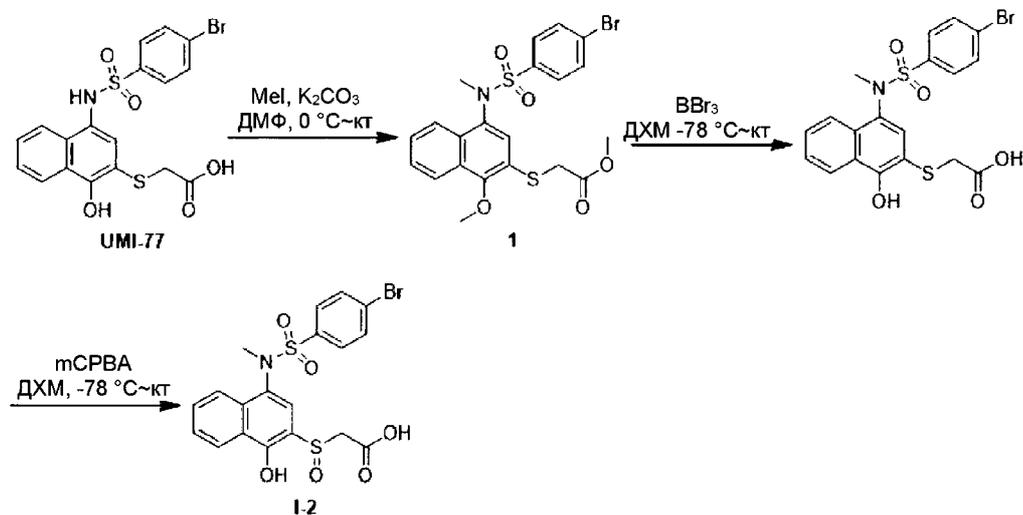


UMI -77 (15 мг, 0,032 ммоль) суспендировали в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали на бане из сухого льда и этанола, добавляли 85% mCPBA (6,5 мг, 0,032 ммоль), а затем медленно возвращали к комнатной температуре. Образовавшийся продукт I-1 детектировали с помощью ЖХ-МС. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O/ТФУ) с получением продукта I-1 (6 мг).

Очищенный продукт I-1 исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)

$m/z$ : 482, 484  $[\text{MH}]^-$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.): 13,1 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,64-7,50 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 4,00 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 3,45 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H).

Пример 2. Синтез и характеристика соединения I-2

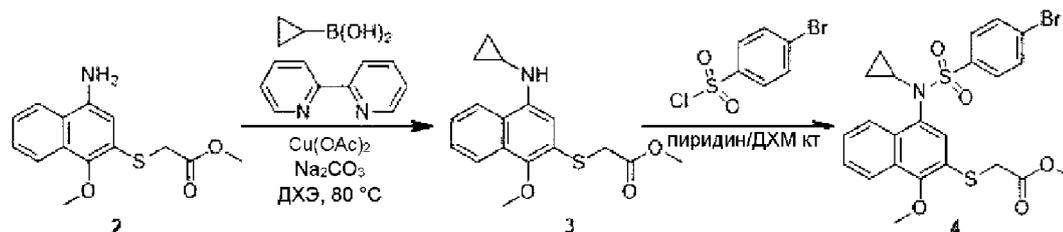


UMI-77 (45 мг, 0,096 ммоль) растворяли в ДМФ (0,5 мл) под защитой атмосферы азота и перемешивали на водяной бане со льдом. Последовательно добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 мг, 0,28 ммоль) и MeI (30 мкл, 0,48 ммоль), продолжая перемешивать на водяной бане со льдом в течение 10 минут, затем возвращали к комнатной температуре и продолжали перемешивать в течение ночи. Образовавшийся триметилированный продукт **1** детектировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную систему разбавляли ДХМ и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (30% об/об этилацетат/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения **1** (42 мг).

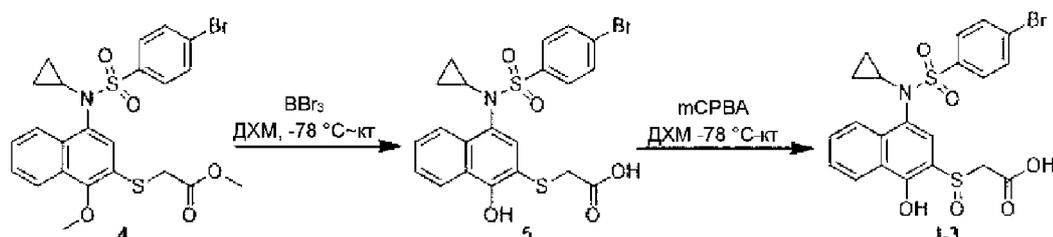
Промежуточное соединение **1** (42 мг, 0,081 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (0,5 мл) и перемешивали на бане из сухого льда и этанола. К раствору ДХМ (0,24 мл, 0,24 ммоль) по каплям добавляли 1 М BBr<sub>3</sub>, затем медленно доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 2 часов. Образовавшийся деметилированный продукт детектировали методом ЖХ-МС. Деметилированный продукт (15 мг, 0,031 ммоль) суспендировали в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали на бане из сухого льда и этанола. Добавляли 85% mCPBA (6,3 мг, 0,031 ммоль), а затем медленно доводили до комнатной температуры. Продукт **I-2** детектировали с помощью ЖХ-МС. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O/ТФУ) с получением продукта **I-2** (5 мг).

Очищенный продукт **I-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 496, 498  $[\text{MH}]^-$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.): 13,2 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J=8,4$  Гц, 0,6H), 8,13 (д,  $J=8,4$  Гц, 0,4H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,80-7,57 (м, 4H), 7,09 (с, 0,4H), 6,96 (с, 0,6H), 4,03 (дд,  $J=24,7, 14,2$  Гц, 1H), 3,60 (дд,  $J=25,4, 14,3$  Гц, 1H), 3,25 (с, 1,2H), 3,21 (с, 1,8H).

## Пример 3. Синтез и характеристика соединения I-3



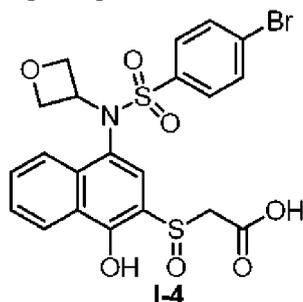
Промежуточное соединение **2** (0,8 ммоль) и 2,2'-бипиридил (0,8 ммоль) растворяли в сухом ДХЭ (5 мл) и последовательно добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,6 ммоль), ацетат меди (0,8 ммоль) и карбонат натрия (1,6 ммоль), нагревали до 80 градусов и перемешивали в течение 24 часов. Образовавшийся продукт **3** детектировали с помощью ЖХ-МС. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле получали промежуточное соединение **3** (82 мг). Промежуточное соединение **3** (0,26 ммоль) растворяли в ДХМ (0,2 мл) и пиридине (0,2 мл) и перемешивали на водяной бане со льдом. Добавляли п-бромбензолсульфонилхлорид (0,3 ммоль), а затем медленно доводили до комнатной температуры. Образовавшееся промежуточное соединение **4** детектировали с помощью ЖХ-МС. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле получали промежуточное соединение **4** (120 мг).

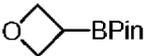


Используя промежуточное соединение **4** (0,22 ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-3** (5 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

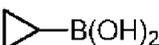
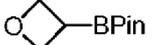
Очищенный продукт **I-3** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 522, 524  $[M]^-$ .

## Пример 4. Синтез и характеристика соединения I-4



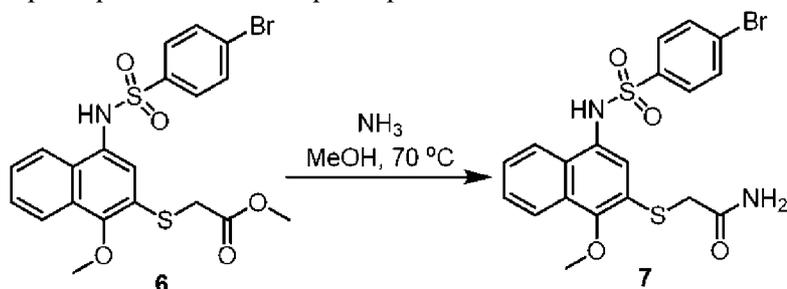
Используя промежуточные соединения **2** и  в качестве исходного

материала, соединение **I-4** получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-3**

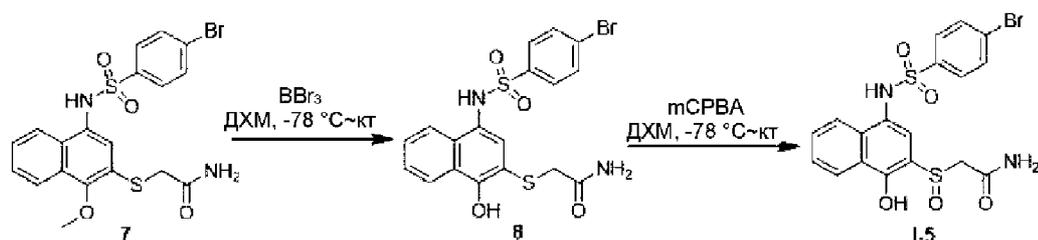
путем замены  на .

Очищенный продукт **I-4** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 538, 540 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 5. Синтез и характеристика соединения **I-5**



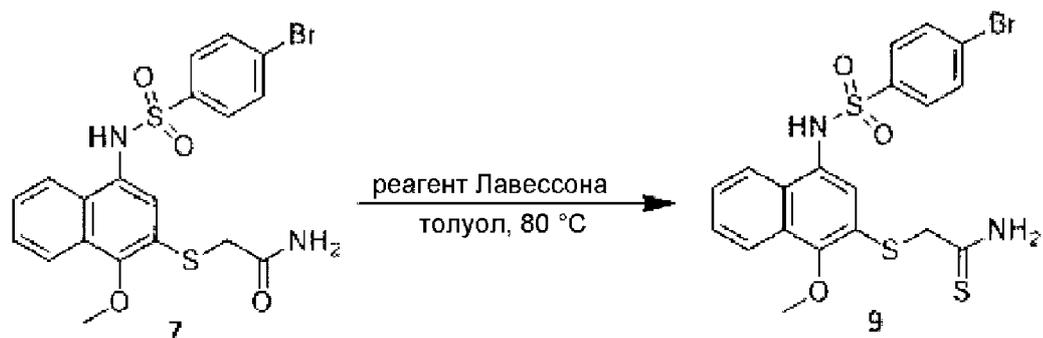
Промежуточное соединение **6** (50 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 7М растворе аммиака в метаноле (0,5 мл), нагревали до 70°C и перемешивали в течение 24 часов. Образовавшееся промежуточное соединение **7** детектировали с помощью ЖХ-МС. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт непосредственно использовали в следующей реакции.



Используя промежуточное соединение **7** (0,1 ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-5** (3 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

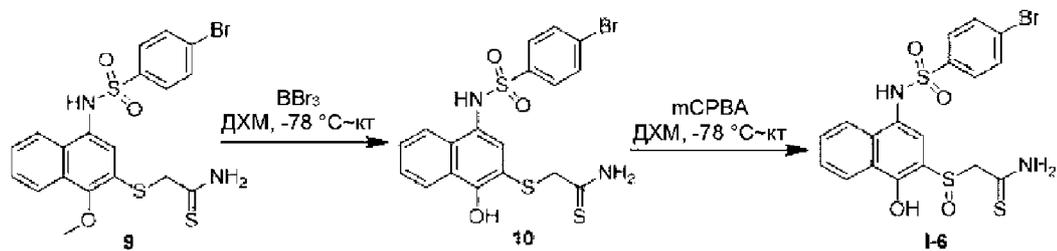
Очищенный продукт **I-5** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 481, 483 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 6. Синтез и характеристика соединения **I-6**



Промежуточное соединение **7** (31 мг, 0,064 ммоль) растворяли в сухом метилбензоле (0,4 мл), добавляли реагент Лавессона (0,04 ммоль), смесь нагревали до 80

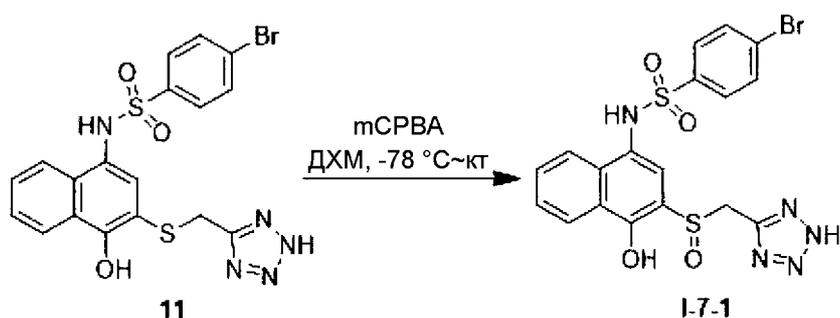
градусов и перемешивали в течение 24 часов. Образовавшееся промежуточное соединение **9** детектировали с помощью ЖХ-МС. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле получали промежуточное соединение **9** (22 мг).



Используя промежуточное соединение **9** (0,043 ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-6** (4 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

Очищенный продукт **I-6** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 497, 499 [МН]<sup>-</sup>.

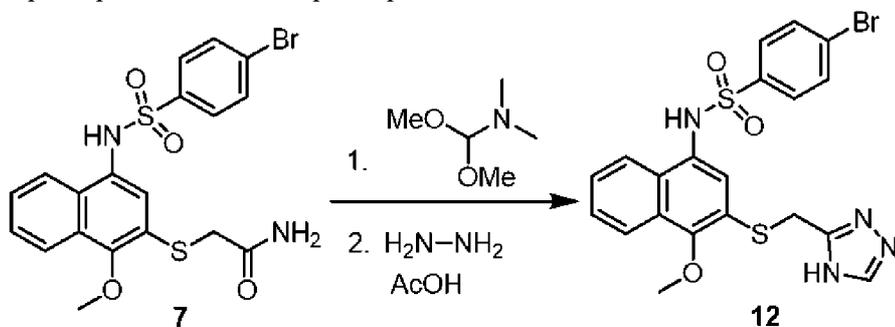
Пример 7. Синтез и характеристика соединения I-7-1



Используя известное соединение **11** (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) (0,04 ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-7-1** (7 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-1**.

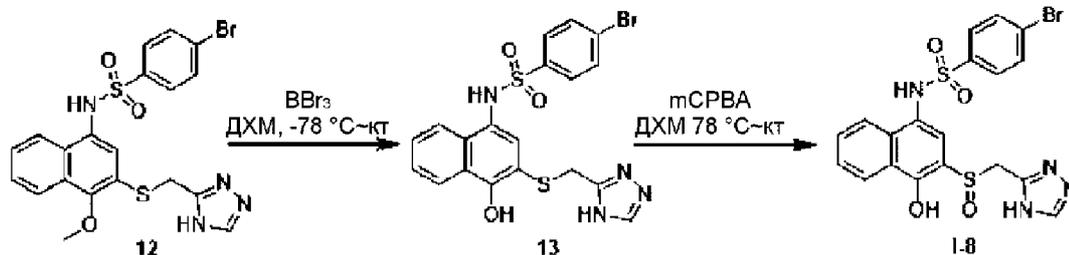
Очищенный продукт **I-7-1** исследовали для установления структуры, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,56-7,45 (м, 4H), 7,10 (с, 1H), 4,70 (д, J=2,8 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 506, 508 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 8. Синтез и характеристика соединения I-8



Промежуточное соединение **7** (48 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФ-ДМА (1,0 мл), нагревали и перемешивали при 110 градусах в течение 15 часов. После выпаривания

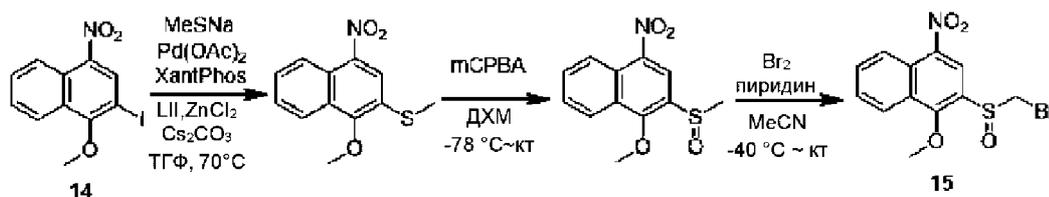
ДМФ-ДМА при пониженном давлении остаток растворяли в уксусной кислоте (1,0 мл), добавляли гидразингидрат (0,2 ммоль), нагревали до 90 градусов и перемешивали в течение 2 часов. Образовавшееся промежуточное соединение **12** детектировали с помощью ЖХ-МС. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле получали промежуточное соединение **12** (21 мг).



Используя промежуточное соединение **12** (0,04 ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-8** (4 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

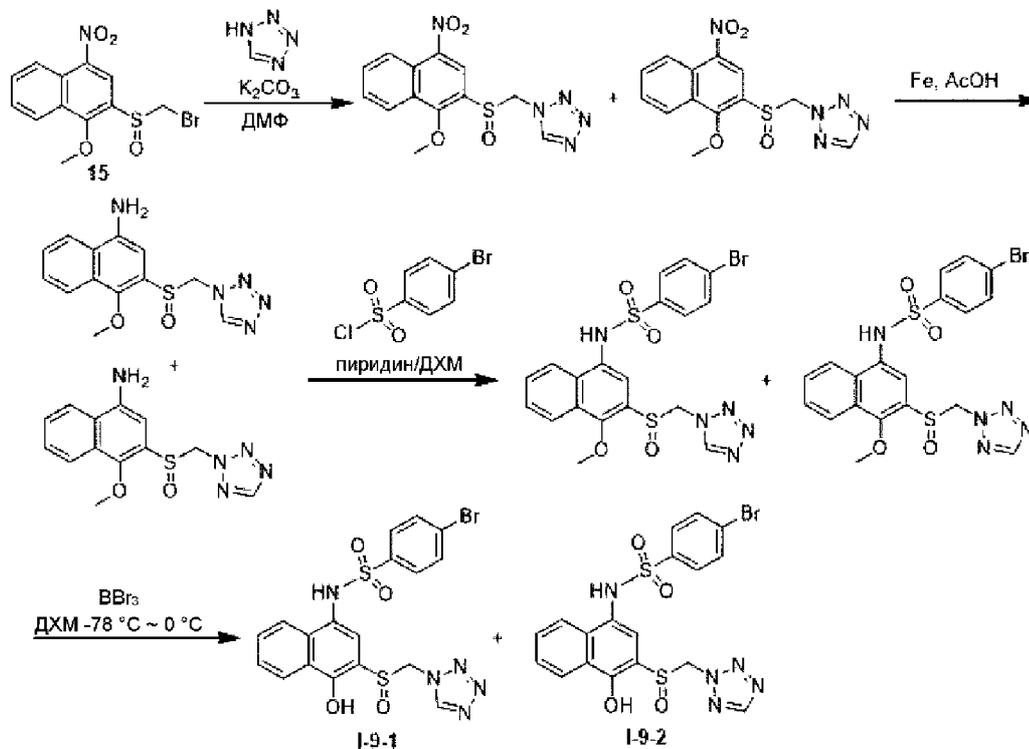
Очищенный продукт **I-8** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509  $[M+H]^+$ .

Пример 9. Синтез и характеристика соединения I-9-1 и I-9-2



Промежуточное соединение **15** получали, используя в качестве исходного материала известное соединение **14** (5,0 ммоль). Метилмеркаптид натрия (1,2 экв), карбонат цезия (1,5 экв), йодид лития (0,5 экв), **14** (1,0 экв) суспендировали в безводном ТГФ под защитой азота, с помощью шприца добавляли 1,0 М раствора хлорида цинка в ТГФ (1,0 экв) и перемешивали при комнатной температуре. В то же время ацетат палладия (0,1 экв.) и XantPhos (0,1 экв.) смешивали в безводном ТГФ и этот раствор переносили в указанную выше суспензию с помощью шприца. Затем нагревали на масляной бане при 70 градусах Цельсия в течение ночи. ЖХ-МС показала по существу исчерпание **14** и получение продукта. Реакционную систему разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат сушили центрифугированием и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением метилтиозамещенного продукта (3,4 ммоль). Этот продукт растворяли в безводном ДХМ и охлаждали на бане с сухим льдом и этанолом. mCPBA (1,1 экв.) добавляли за один раз, а затем медленно доводили до комнатной температуры. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли ротационным выпариванием, а оставшееся твердое вещество осаждали метил-трет-бутиловым эфиром с получением сульфоксида (3,3 ммоль). Сульфоксидный продукт растворяли в ацетонитриле, добавляли пиридин (10 экв.), перемешивали на холодной бане  $-40^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли жидкий бром (2,0 экв.), а затем медленно возвращали к

комнатной температуре. ЖХ-МС показала образование бромированных продуктов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором гидросульфита натрия, водную фазу экстрагировали ДХМ, органическую фазу сушили центрифугированием и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **15** (1,4 ммоль).

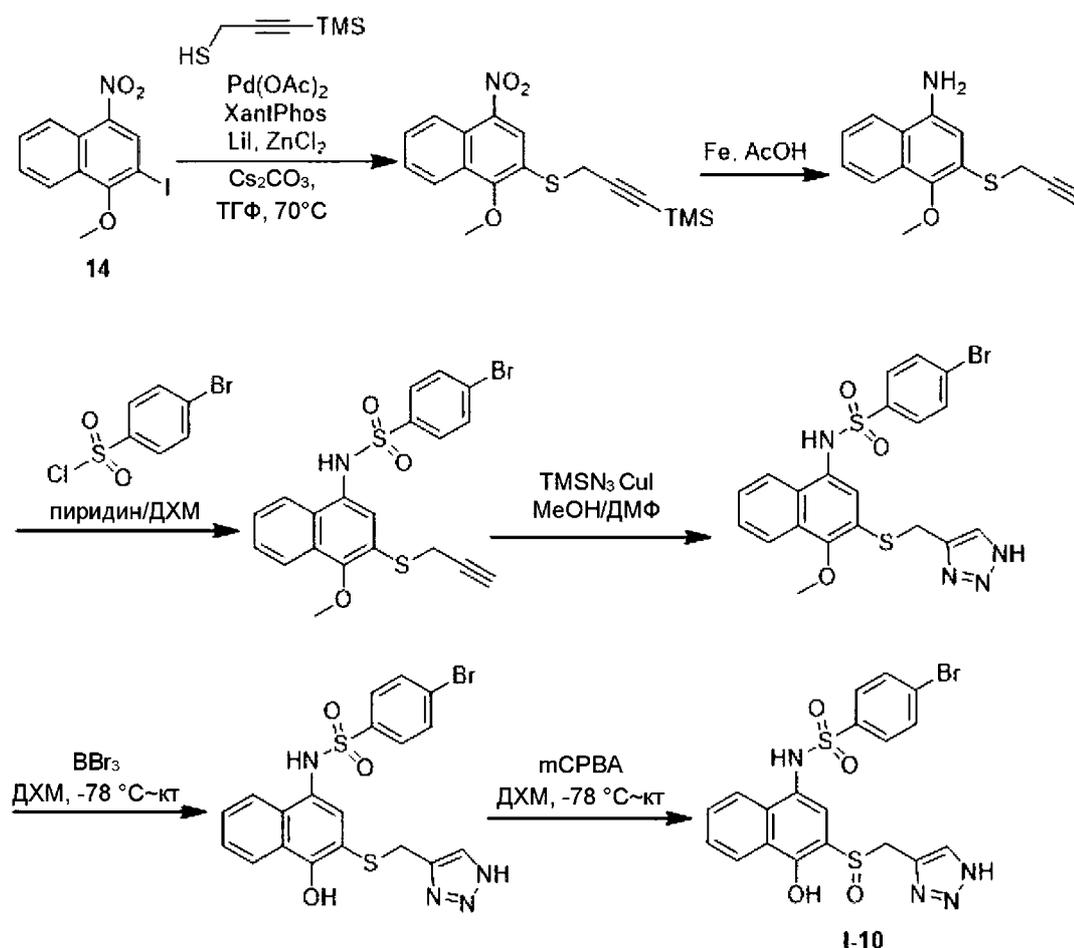


Используя промежуточное соединение **15** (1,4 ммоль) в качестве исходного материала, тетразол (1,2 экв.) в качестве нуклеофила и карбонат калия (1,5 экв.) в качестве основания, проводили, перемешивая, реакцию в растворителе ДМФ при комнатной температуре до полного израсходования **15**. Два полученных изомера невозможно разделить колоночной хроматографией на силикагеле. Смесь двух соединений (1,1 экв.) можно приготовить в соответствии со способом синтеза **UMI-77** (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) с получением соединений **I-9-1** (5 мг) и **I-9-2** (1 мг).

Очищенный продукт **I-9-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 508, 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Очищенный продукт **I-9-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 508, 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10. Синтез и характеристика соединения I-10

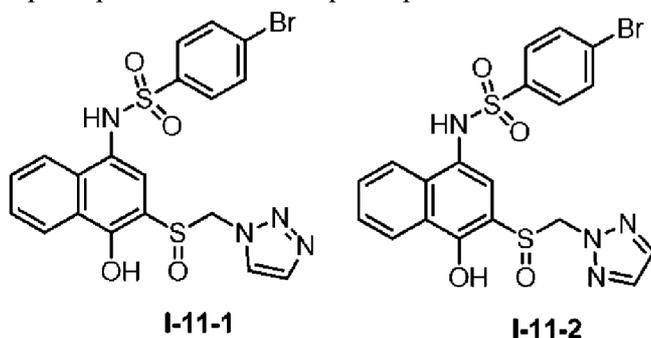


Известное соединение **14** (7,0 ммоль), ТМС-защищенный пропаргилмеркаптан (1,2 экв), карбонат цезия (2,5 экв), йодид лития (0,5 экв) суспендировали в безводном ТГФ под защитой азота, с помощью шприца добавляли 1,0 М раствор хлорида цинка в ТГФ (1,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре. В то же время ацетат палладия (0,1 экв.) и XantPhos (0,1 экв.) смешивали и растворяли в безводном ТГФ, и этот раствор переносили в указанную выше суспензию с помощью шприца. Затем нагревали на масляной бане при температуре 70 градусах Цельсия в течение ночи. ЖХ-МС показала, что **14** по существу израсходовался и образовался продукт. Реакционную систему разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат сушили центрифугированием и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением тиопродукта (4,1 ммоль). Согласно способу синтеза UMI-77 (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133), нитрогруппу восстанавливали восстановленным порошком железа в растворителе уксусной кислоте, что сопровождалось удалением защитной группы ТМС на алкиниловой группе. После колоночной хроматографии на силикагеле получали промежуточный продукт нафтиламин (3,5 ммоль). Промежуточный нафтиламин затем сульфонилировали в соответствии со способом синтеза UMI-77 (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) с получением промежуточного сульфонида (3,2 ммоль). Указанный промежуточный сульфонида (3,2 ммоль) растворяли в смешанном в соотношении 2:1 растворителе метанола и ДМФ, добавляли йодид меди (0,1 экв.), добавляли по каплям

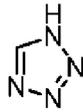
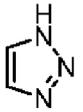
TMSN<sub>3</sub> при перемешивании при комнатной температуре, реакцию проводили в течение ночи, ЖХ-МС показала образование триазольного продукта, и триазольный продукт (1,7 ммоль) получали колоночной хроматографией на силикагеле. Соединение **I-10** получали деметилированием и окислением триазольного продукта в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

Очищенный продукт **I-10** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509  $[M+H]^+$ .

Пример 11. Синтез и характеристика соединений **I-11-1** и **I-11-2**



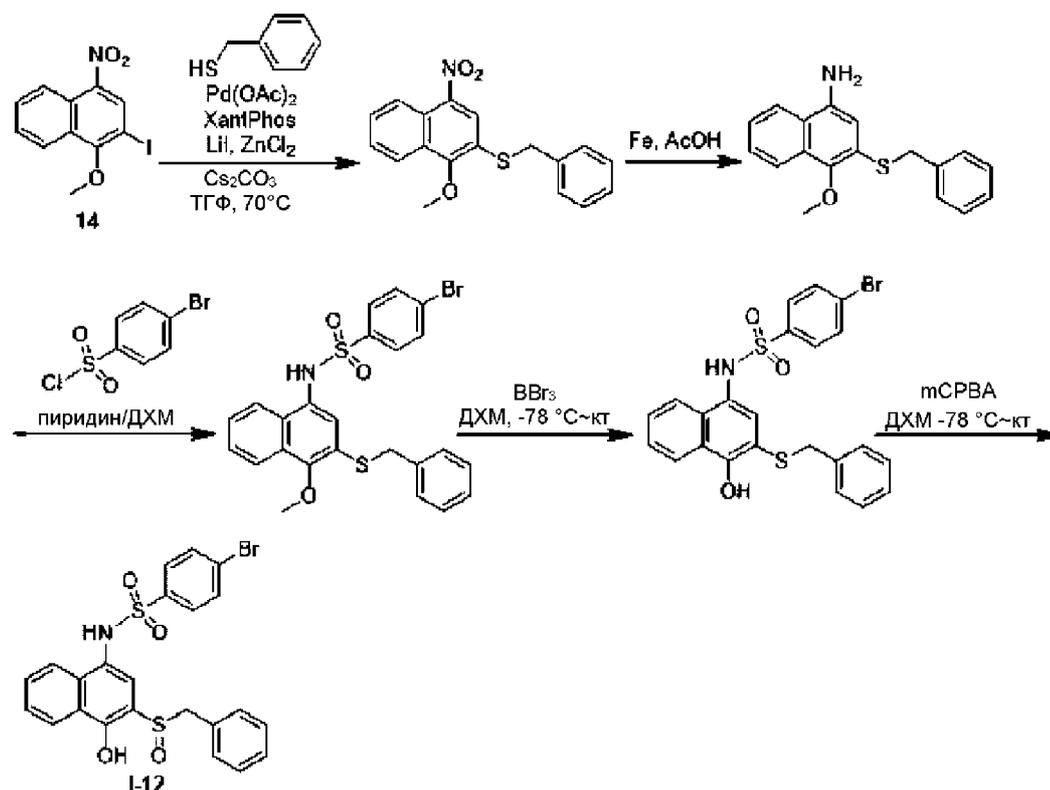
Ссылаясь на способы синтеза соединений **I-9-1** и **I-9-2**, соединения **I-11-1** и **I-11-2**

получали путем замены тетразола () в способе на 1,2,3-триазол () .

Очищенный продукт **I-11-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509  $[M+H]^+$ .

Очищенный продукт **I-11-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509  $[M+H]^+$ .

Пример 12. Синтез и характеристика соединения **I-12**

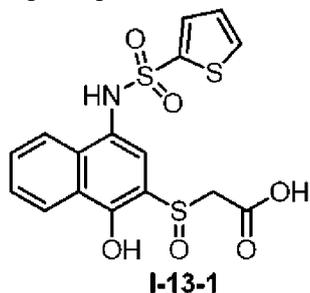


Соединение I-12 получали используя известное соединение **14** в качестве исходного материала, в соответствии со способом синтеза **UMI-77** (J. Med. Chem. 2014,

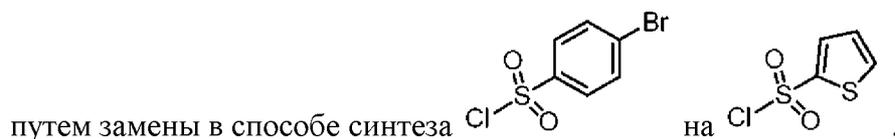
57, 4111-4133), путем замены  $\text{HS-CH}_2\text{-C(=O)CH}_3$  на  $\text{HS-CH}_2\text{-Ph}$  и на последней стадии окисляя сульфоксид на mCPBA, в соответствии со способом синтеза соединения I-1.

Очищенный продукт **I-12** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО-d 6)  $\delta$  10,92 (уш, 1 H), 10,11 (с, 1 H), 8,24 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 2 H), 7,31-7,26 (м, 5 H), 7,14-7,11 (м, 2 H), 7,09-7,06 (м, 2 H), 7,02 (с, 1 H), 4,27 (д,  $J=12,4$  Гц, 1 H), 3,91 (д,  $J=12,4$  Гц, 1 H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 516, 518  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Пример 13. Синтез и характеристика соединения I-13-1

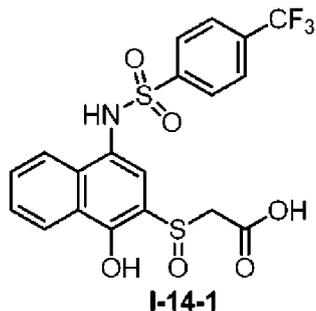


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**, соединение **I-13-1** получали,

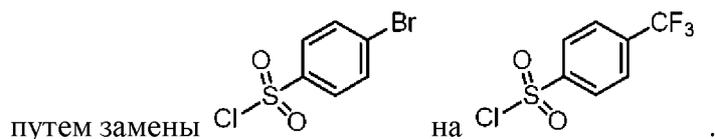


Очищенный продукт **I-13-1** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,19 (уш, 1 Н), 10,96 (уш, 1 Н), 10,23 (с, 1 Н), 8,29-8,26 (м, 1 Н), 8,03-8,00 (м, 1 Ч), 7,88 (дд,  $J=2,0, 5,2$  Гц, 1 Н), 7,60-7,54 (м, 2 Н), 7,39-7,37 (м, 1 Н), 7,31 (с, 1 Н), 7,09-7,06 (м, 1 Н), 4,02 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 Н), 3,48 (д,  $J=14,0$  Гц, 1 Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 410  $[\text{MH}]^-$ .

Пример 14. Синтез и характеристика соединения I-14-1

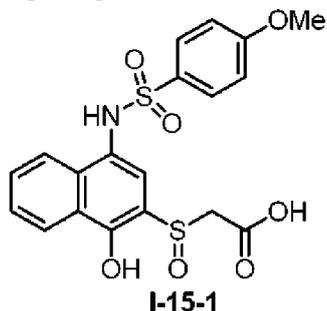


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-14-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

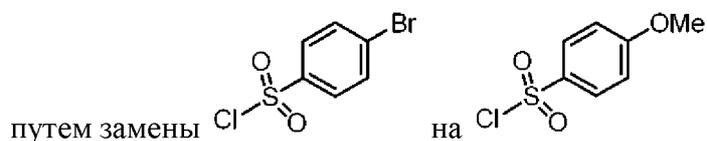


Очищенный продукт **I-14-1** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1 Н), 8,26-8,37 (м, 1 Н), 7,97-7,94 (м, 1Н), 7,88 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н), 7,82 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н), 7,58-7,51 (м, 2Н), 7,16 (с, 1Н), 3,95 (д,  $J=14,0$  Гц, 1 Н), 3,42 (д,  $J=14,0$  Гц, 1 Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 472  $[\text{MH}]^-$ .

Пример 15. Синтез и характеристика соединения I-15-1

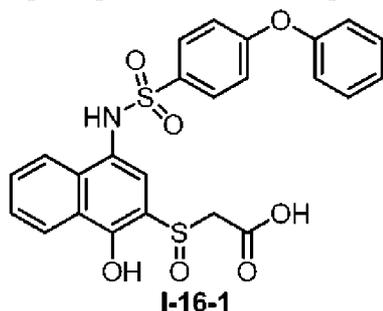


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-15-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

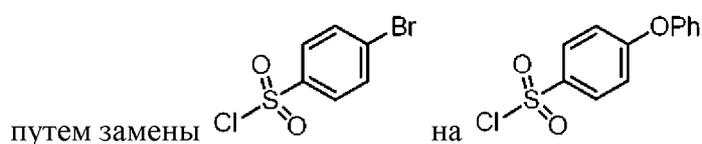


Очищенный продукт **I-15-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 434  $[M]^-$ .

Пример 16. Синтез и характеристика соединения I-16-1

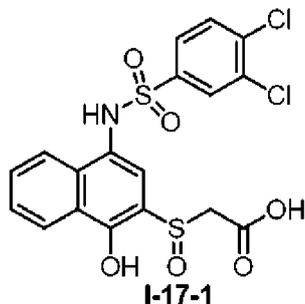


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-16-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

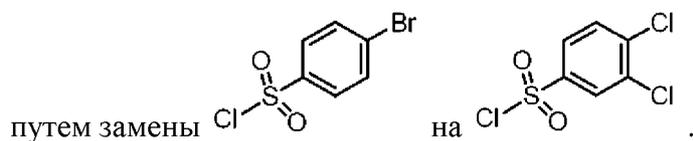


Очищенный продукт **I-16-1** исследовали для установления структуры,  $^1$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,90 (с, 1 Н), 8,25-8,22 (м, 1 Н), 8,05-8,02 (м, 1 Н), 7,59-7,56 (м, 4 Н), 7,44-7,39 (м, 2 Н), 7,22-7,18 (м, 1 Н), 7,12 (с, 1 Н), 7,07-7,04 (м, 2 Н), 7,02-7,00 (м, 2 Н), 3,95 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 Н), 3,44 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 496  $[M]^-$ .

Пример 17. Синтез и характеристика соединения I-17

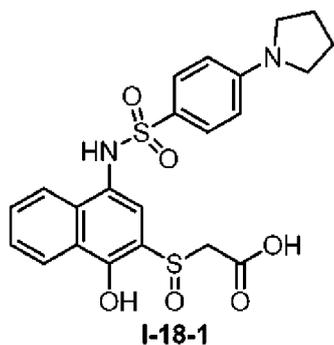


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-17-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

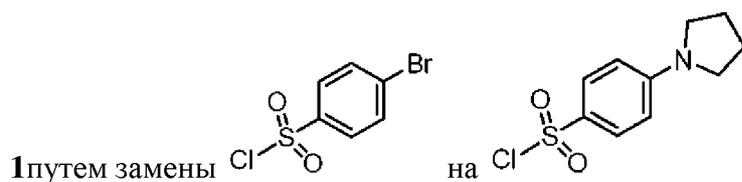


Очищенный продукт **I-17-1** исследовали для установления структуры,  $^1$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,18 (уш, 1 Н), 11,04 (уш, 1 Н), 10,26 (с, 1 Н), 8,30-8,27 (м, 1 Н), 8,03-8,00 (м, 1 Н), 7,81-7,77 (м, 2 Н), 7,62-7,55 (м, 3 Н), 7,17 (с, 1 Н), 4,02 (д,  $J=14,0$  Гц, 1 Н), 3,45 (д,  $J=14,0$  Гц, 1 Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 472  $[M]^-$ .

Пример 18. Синтез и характеристика соединения I-18

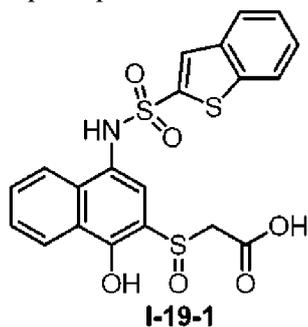


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-18-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-**

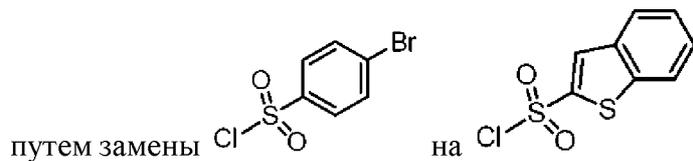


Очищенный продукт **I-18-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 473  $[M]^-$ .

Пример 19. Синтез и характеристика соединения I-19

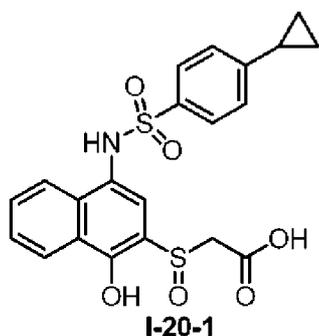


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-19-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

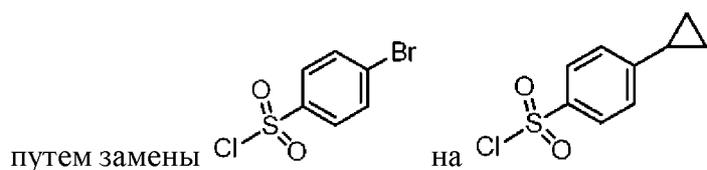


Очищенный продукт **I-19-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 460  $[M]^-$ .

Пример 20, Синтез и характеристика соединения I- 20-1

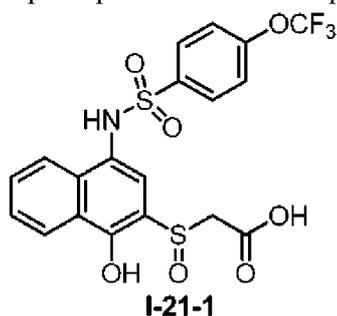


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-20-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

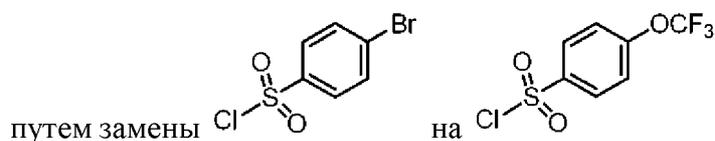


Очищенный продукт **I-20-1** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,90 (с, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 3H), 3,94 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 3,39 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,01-0,95 (м, 2H), 0,76-0,69 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 444  $[\text{MH}]^-$ .

Пример 21. Синтез и характеристика соединения I-21-1

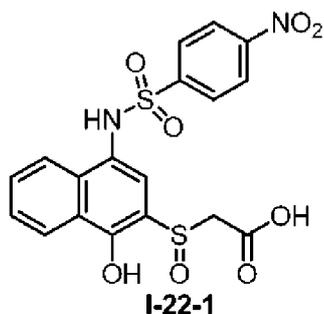


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-21-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

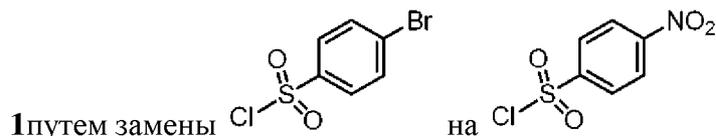


Очищенный продукт **I-21-1** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,17 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 3,98 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 3,44 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 488  $[\text{MH}]^-$ .

Пример 22. Синтез и характеристика соединения I-22-1

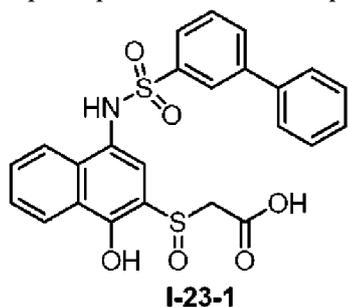


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-22-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-**

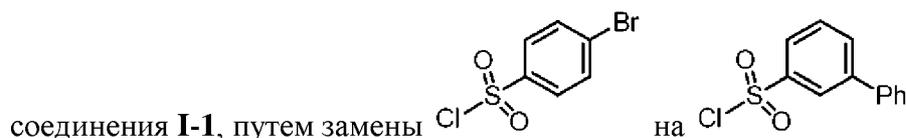


Очищенный продукт **I-22-1** исследовали для установления структуры, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (с, 1 H), 8,35-8,31 (м, 2 H), 8,27-8,24 (м, 1 H), 8,01-7,97 (м, 1 H), 7,90-7,86 (м, 2 H), 7,59-7,54 (м, 2 H), 7,13 (с, 1 H), 3,96 (д, *J*=14,4 Гц, 1 H), 3,40 (д, *J*=14,4 Гц, 1 H). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 449 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 23. Синтез и характеристика соединения I-23-1

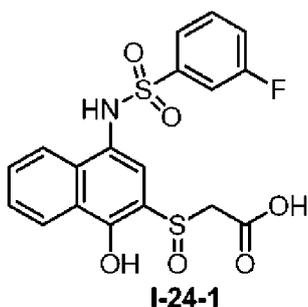


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-23-1** можно получить в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и

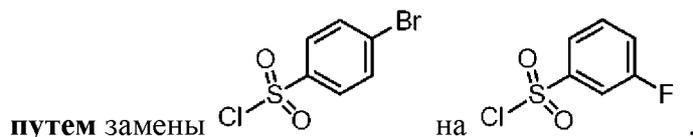


Очищенный продукт **I-23-1** исследовали для установления структуры, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,10 (с, 1 H), 8,26-8,23 (м, 1 H), 8,07-8,03 (м, 1 H), 7,89-7,86 (м, 1 H), 7,85-7,83 (м, 1 H), 7,62-7,51 (м, 6 H), 7,50-7,45 (м, 2 H), 7,44-7,39 (м, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 3,95 (д, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,37 (д, *J*=14,4 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 480 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 24. Синтез и характеристика соединения I-24-1

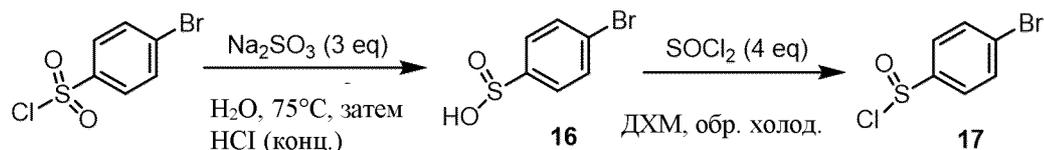


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-24-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

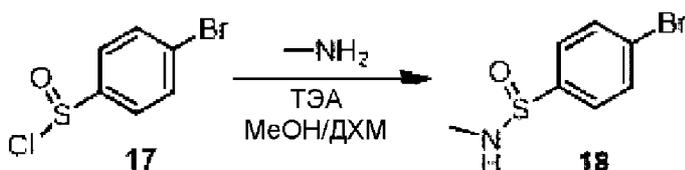


Очищенный продукт **I-24-1** исследовали для установления структуры, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (с, 1 H), 8,27-8,25 (м, 2 H), 8,02-7,99 (м, 1 H), 7,59-7,54 (м, 1 H), 7,51-7,46 (м, 2 H), 7,43-7,39 (м, 2 H), 7,20 (с, 1 H), 4,00 (д, J=14,4 Гц, 1 H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1 H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 422 [MН]<sup>+</sup>.

Пример 25. Синтез и характеристика соединения I-25-1

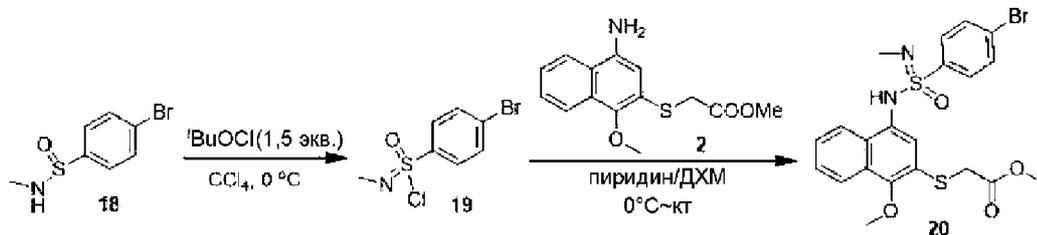


Растворили Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (3,8 г, 30 ммоль) в 30 мл деионизированной воды и порциями добавляли п-бромбензолсульфонилхлорид (2,6 г, 10 ммоль) при перемешивании, нагревали на масляной бане при 75 °С в течение 5 часов, после охлаждения по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту, выпадает белое твердое вещество. После фильтрования с отсосом полученное твердое вещество перекристаллизовывали в воде с получением промежуточного соединения **16** (1,3 г). Промежуточное соединение **16** суспендировали в 80 мл ДХМ и по каплям добавляли тионилхлорид (4 экв.). После добавления по каплям масляную баню нагревали до появления конденсата. Через 5 часов растворитель удаляли ротационным выпариванием, а остаточный тионилхлорид удаляли толуолом с получением промежуточного соединения **17** (626 мг).

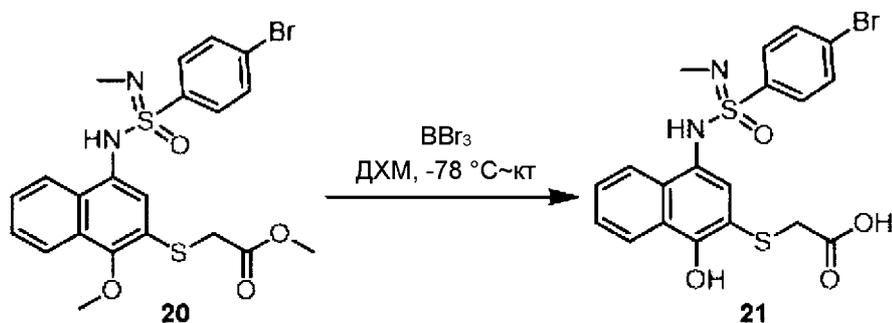


Промежуточное соединение **17** (48 мг, 0,2 ммоль) суспендировали в 1 мл ДХМ. Добавляли спиртовой раствор метиламина (1,5 экв.) при охлаждении на водяной бане со

льдом, а затем добавляли триэтиламин (2 экв.). Смеси оставляли для достижения естественным образом комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. ЖХ-МС показала образование промежуточного соединения **18**. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА в гексане=65% об/об). Промежуточное соединение **18** получали в виде бледно-желтого твердого вещества (30 мг).

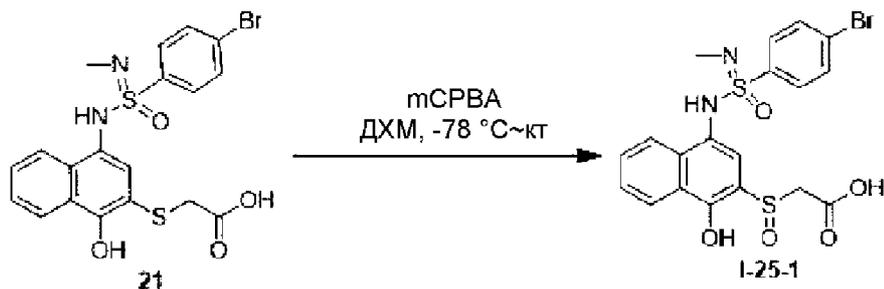


Промежуточное соединение **18** (30 мг, 0,13 ммоль) суспендировали в 0,5 мл четыреххлористого углерода, перемешивали на водяной бане со льдом, добавляли трет-бутилоксихлорид (1,5 экв.) и твердое вещество немедленно растворялось. Перемешивание продолжали в течение 1 часа и промежуточное соединение **19** получали ротационным выпариванием для удаления низкокипящих веществ. Затем **19** растворяли в 0,5 мл ДХМ и перемешивали на водяной бане со льдом. Промежуточное соединение **2** (1 экв., получали в соответствии с J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133), растворяли в 0,3 мл пиридина, и указанный раствор пиридина добавляли по каплям к раствору **19**, в ДХМ, естественным путем доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ЖХ-МС показывает образование промежуточного соединения **20**. Очищенное колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА в гексане=40% об/об), промежуточное соединение **20** получали в виде масляного продукта (51 мг).



Промежуточное соединение **20** (51 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 0,5 мл ДХМ и по каплям добавляли раствор  $BBr_3$  в ДХМ (0,2 мл, 1 М в ДХМ) при охлаждении на бане из сухого льда и этанола, медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. ЖХ-МС показала полное исчерпание **20** и образование промежуточного соединения **21**. Реакцию гасили добавлением по каплям деионизированной воды и трижды экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, органический растворитель выпарили на ротационном испарителе и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O/ТФУ) с получением промежуточного соединения **21** (13 мг). Очищенный **21** исследовали для установления структуры. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 479, 481 [МН]<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.): 9,13 (с, 1H), 8,36-8,28 (м, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,93 (д,

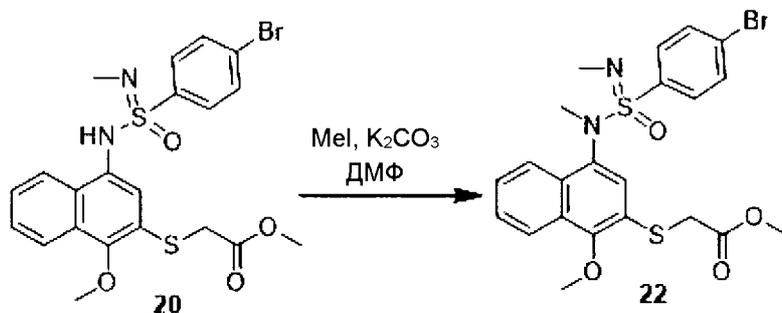
$J=8,4$  Гц, 2H), 7,83 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,55-7,39 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).



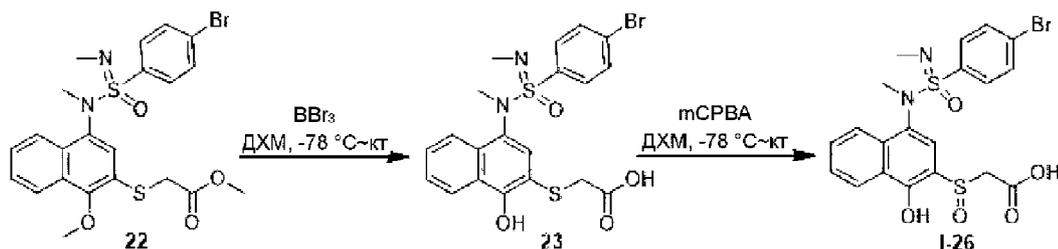
Используя промежуточное соединение **21** (13 мг) в качестве исходного материала, соединение **I-25-1** (4 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-1**.

Очищенный продукт **I-25-1** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 495, 497 [МН]<sup>+</sup>.

Пример 26. Синтез и характеристика соединения I-26



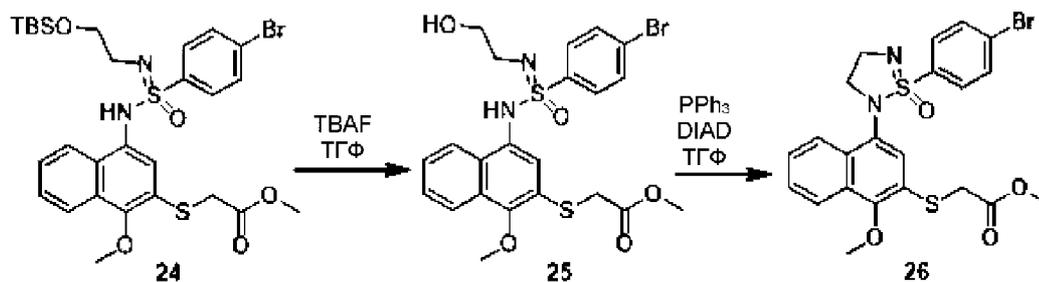
Используя промежуточное соединение **20** в качестве исходного материала, промежуточное соединение **22** получали в соответствии со способом синтеза промежуточного соединения **1**.

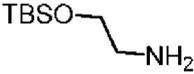


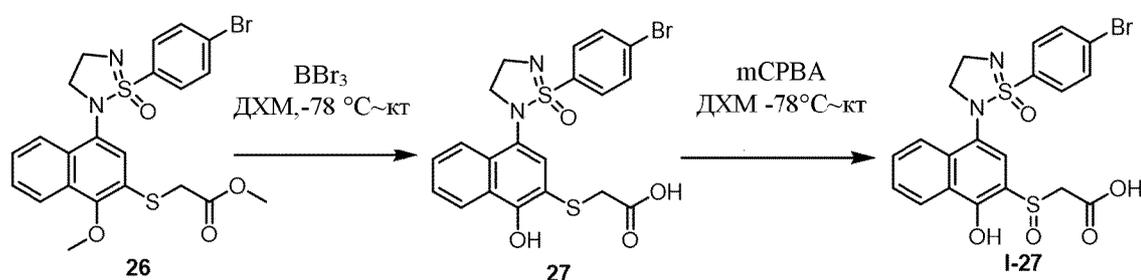
Используя промежуточное соединение **22** в качестве исходного материала, соединение **I-26** получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

Очищенный продукт **I-26** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 509, 511 [МН]<sup>+</sup>.

Пример 27. Синтез и характеристика соединения I-27



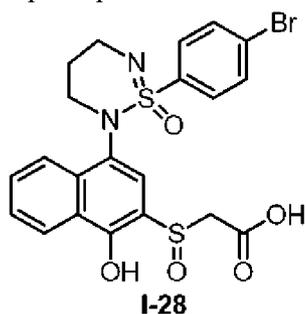
В соответствии со способом синтеза промежуточного соединения **20**, промежуточное соединение **24** получали путем замены в схеме синтеза метиламина на . Промежуточное соединение **24** (1,9 ммоль) растворяли в ТГФ, перемешивали при комнатной температуре и по каплям добавляли 1М ТВАФ к раствору ТГФ, продолжая перемешивать в течение одного часа до полного удаления TBS. Промежуточное соединение **25** (1,8 ммоль) получали колоночной хроматографией на силикагеле. Промежуточное соединение **25** (1,8 ммоль) и трифенилфосфин (1,2 экв.) растворяли в безводном ТГФ, перемешивали при комнатной температуре и по каплям добавляли DIAD (1,2 экв.), продолжая перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала образование продукта циклизации **26**, и промежуточное соединение **26** (0,8 ммоль) получали колоночной хроматографией на силикагеле.



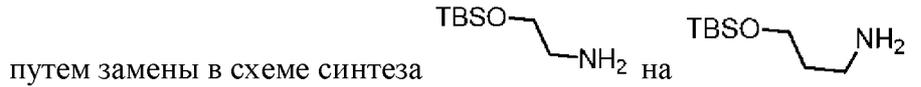
Используя промежуточное соединение **26** в качестве исходного материала, соединение **I-27** получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-2**.

Очищенный продукт **I-27** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 28. Синтез и характеристика соединения I-28

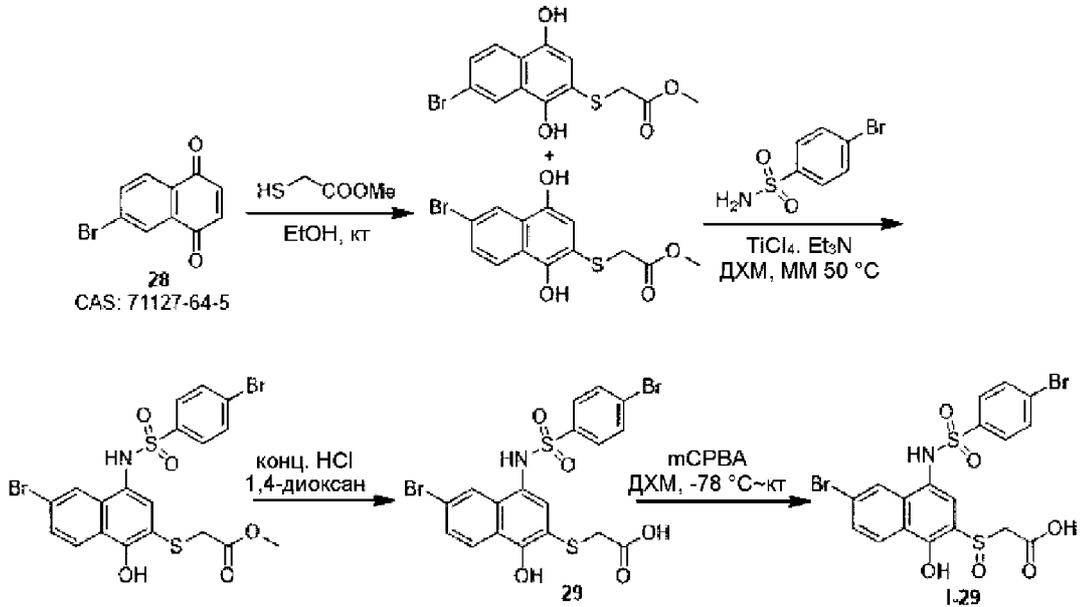


В соответствии со способом синтеза соединения **I-27**, соединение **I-28** получали



Очищенный продукт **I-28** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 521, 523  $[M]^-$ .

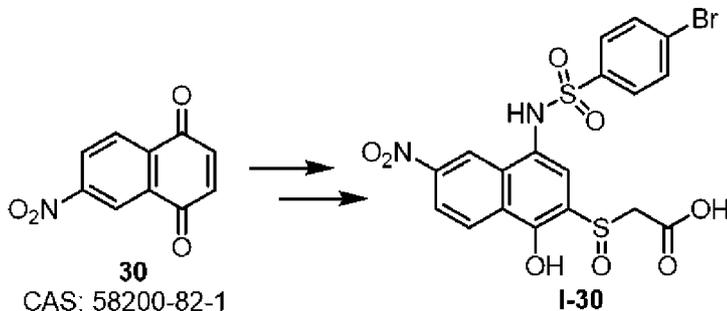
Пример 29. Синтез и характеристика соединения **I-29**



Используя известное соединение **28** (CAS: 71127-64-5) (5,0 ммоль) в качестве исходного материала, промежуточное соединение **29** (0,8 ммоль) получали в соответствии со способом синтеза, описанным в литературе (J. Med. Chem. 2012, 55, 1978-1998). Затем промежуточное соединение **29** окисляли в соответствии со способом синтеза соединения **I-1** с получением соединения **I-29**.

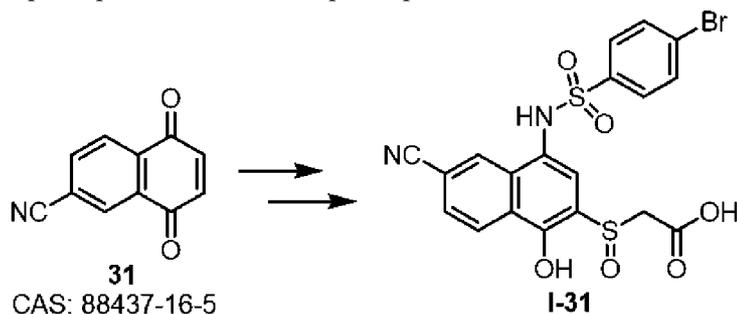
Очищенный продукт **I-29** исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 562  $[M]^-$ .

Пример 30. Синтез и характеристика соединения **I-30**



Соединение **I-30** получали, используя известное соединение **30** (CAS: 58200-82-1) в качестве исходного материала и используя тот же способ синтеза, что и для соединения **I-29**. Очищенный продукт **I-30** исследовали для установления структуры: ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 527, 529  $[M]^-$ .

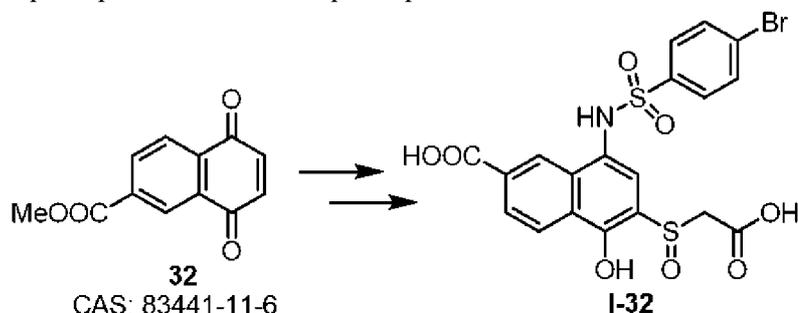
Пример 31. Синтез и характеристика соединения I-31



Соединение **I-31** получали, используя известное соединение **31** (CAS: 88437-16-5) в качестве исходного материала и с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **I-29**.

Очищенный продукт **I-31** исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 507, 509 [МН]<sup>-</sup>.

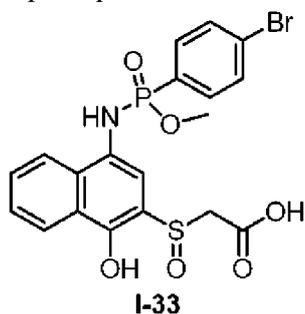
Пример 32. Синтез и характеристика соединения I-32



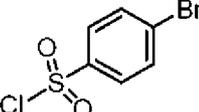
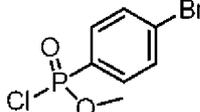
Соединение **I-32** получали, используя известное соединение **32** (CAS: 83441-11-6) в качестве исходного материала и с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **I-29**.

Очищенный продукт **I-32** исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 526, 528 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 33. Синтез и характеристика соединения I-33

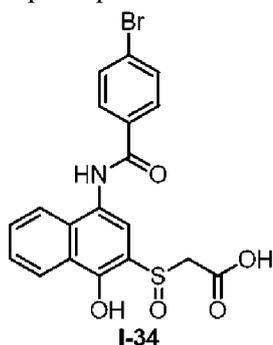


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**, соединение **I-33** получали,

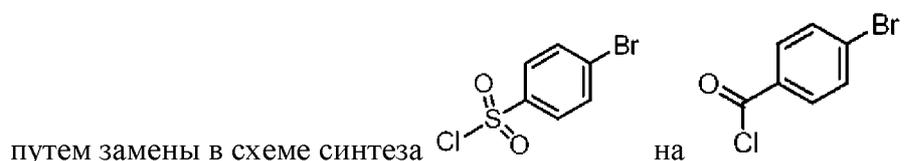
путем замены в способе синтеза  на .

Очищенный продукт **I-33** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 496, 498  $[M]^-$ .

Пример 34: Синтез и характеристика соединения **I-34**

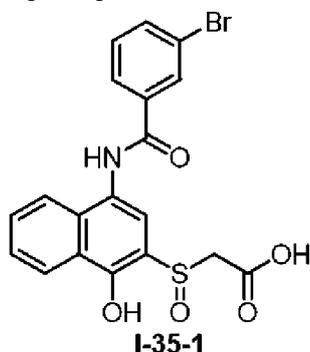


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I 34** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-34**,

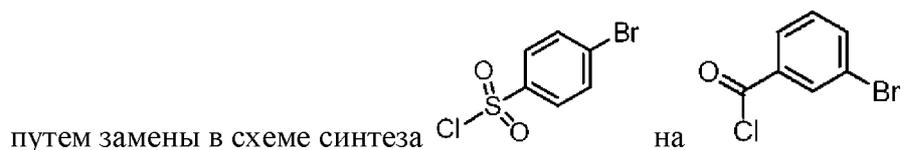


Очищенный продукт **I-34** исследовали для установления структуры,  $^1$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,49 (с, 1Н), 8,35-8,32 (м, 1Н), 8,04-8,02 (м, 2Н), 7,97-7,93 (м, 1Н), 7,80-7,77 (м, 2 Н), 7,71 (с, 1 Н), 7,68-7,61 (м, 2 Н), 4,13 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 Н), 3,69 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 446, 448  $[M]^-$ .

Пример 35. Синтез и характеристика соединения **I- 35-1**

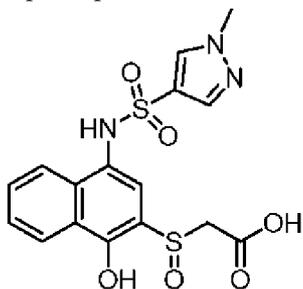


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-35-1** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

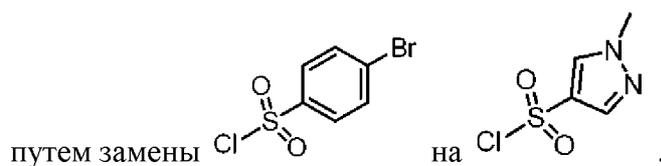


Очищенный продукт **I-35-1** исследовали для установления структуры,  $^1$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,51 (с, 1 Н), 8,34-8,31 (м, 1 Н), 8,26 (м, 1 Н), 8,07-8,05 (м, 1 Н), 7,95 -7,93 (м, 1 Н), 7,83-7,81 (м, 1 Н), 7,70 (с, 1 Н), 7,66-7,60 (м, 2 Н), 7,53 (т,  $J=8,0$  Гц, 2 Н), 4,11 (д,  $J=14,4$  Гц, 1Н), 3,69 (д,  $J=14,4$  Гц, 1Н). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 446, 448  $[M]^-$ .

## Пример 36. Синтез и характеристика соединения I- 36

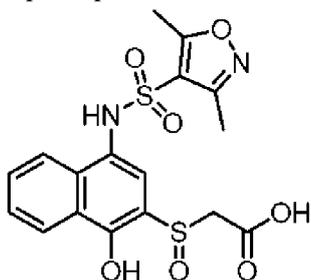


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I- 36** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

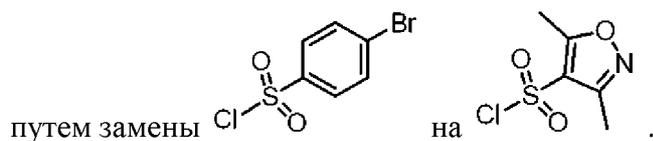


Очищенный продукт **I- 36** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,69 (с, 1 H), 8,25-8,23 (м, 1 H), 8,12-8,10 (м, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,61-7,60 (м, 2 H), 7,59-7,52 (м, 1 H), 7,23 (с, 1 H), 3,86 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 3,61 (д,  $J=14,4$  Гц, 1 H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 408  $[\text{MH}]^-$ .

## Пример 37. Синтез и характеристика соединения I- 37

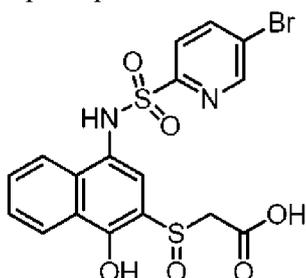


Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала, соединение **I-37** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**



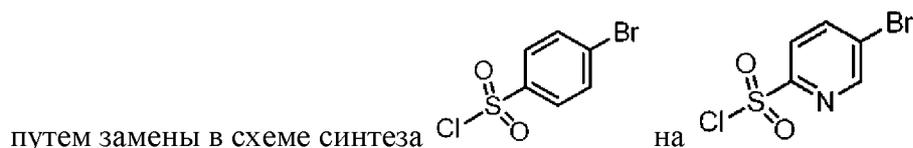
Очищенный продукт **I- 37** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 423  $[\text{MH}]^-$ .

## Пример 38. Синтез и характеристика соединения I-38



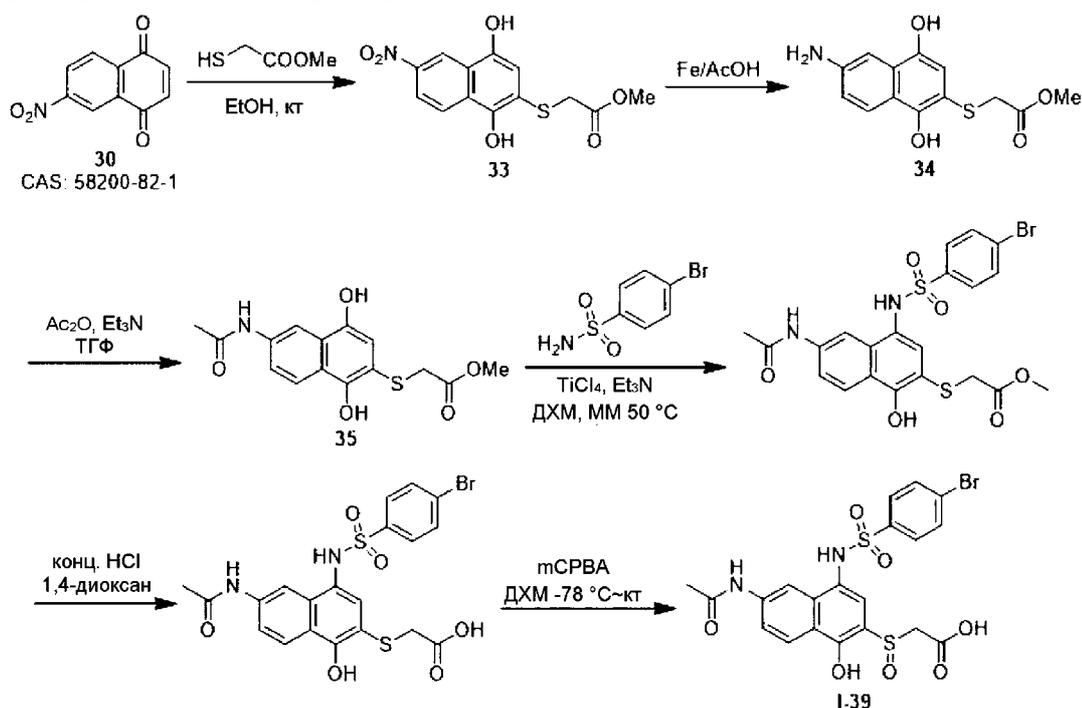
Используя промежуточное соединение **2** в качестве исходного материала,

соединение **I-38** получали в соответствии со способом синтеза **UMI-77** и соединения **I-1**

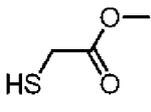


Очищенный продукт **I-38** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 483, 485  $[M]^-$ .

Пример 39. Синтез и характеристика соединения **I-39**



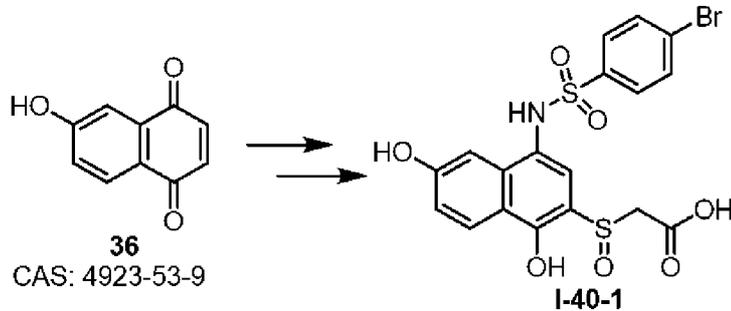
Используя известное соединение **30** (CAS: 58200-82-1) (10,0 ммоль) в качестве исходного материала, в соответствии с методом синтеза, описанным в литературе (J. Med.

Chem. 2012, 55, 1978-1998), избыток  подвергали нуклеофильному замещению в этаноле и **30** восстанавливали с получением промежуточного соединения **33** (7,1 ммоль). Соединение **33** растворяли в уксусной кислоте и добавляли восстановленный порошок железа (8,0 экв.), нагревали и перемешивали при 50 градусах, пока нитрогруппа полностью не восстановилась до промежуточного соединения **34**. Соединение фильтровали, фильтрат концентрировали, остаток растворяли в ТГФ, добавляли триэтиламин (5,0 экв.), по каплям добавляли уксусный ангидрид (2,0 экв.) при перемешивании при комнатной температуре, и перемешивание продолжали до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что промежуточное соединение **34** полностью ацетилировано с получением промежуточного соединения **35**, и проводили колоночную хроматографию на силикагеле с получением промежуточного соединения **35** (3,8 ммоль). Впоследствии

соединение **I-39** получали с использованием тех же стадий синтеза, что и для соединения **I-29**.

Очищенный продукт **I-39** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 539, 541 [МН]<sup>+</sup>.

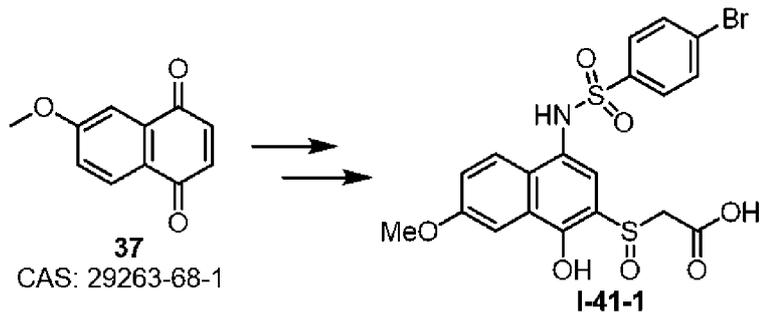
Пример 40. Синтез и характеристика соединения **I-40-1**



Соединение **I-40-1** получали, используя известное соединение **36** (CAS: 4923-53-9) в качестве исходного материала и используя тот же способ синтеза, что и для соединения **I-29**.

Очищенный продукт **I-40-1** исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 498, 500 [МН]<sup>+</sup>.

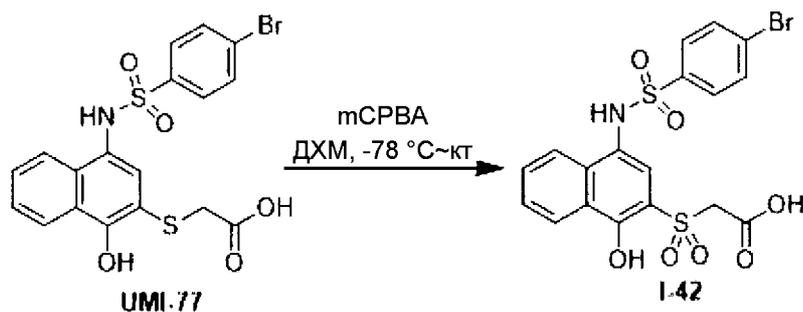
Пример 41. Синтез и характеристика соединения **I-41-1**



Соединение **I-41-1** получали, используя известное соединение **37** (CAS: 29263-68-1) в качестве исходного материала и используя тот же способ синтеза, что и для соединения **I-29**.

Очищенный продукт **I-41-1** исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 512, 514 [МН]<sup>+</sup>.

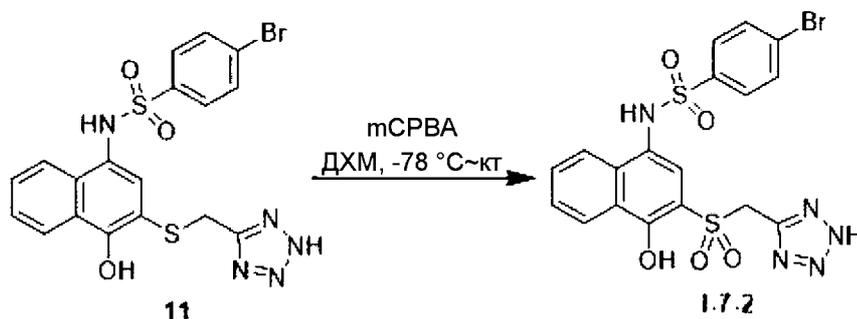
Пример 42. Синтез и характеристика соединения **I-42**



UMI -77 (15 мг, 0,032 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали на бане из сухого льда и этанола. Добавляли 2 эквивалента 85%-ного mCPBA (13 мг, 0,064 ммоль), и смесь медленно доводили до комнатной температуры. Образовавшийся продукт **I-42** детектировали с помощью ЖХ-МС. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O/ТФУ) с получением продукта **I-42** (5 мг).

Очищенный продукт **I-42** исследовали для установления структуры, <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,14 (с, 1 Н), 8,37-8,34 (м, 1 Н), 7,97-7,95 (м, 1 Н), 7,72-7,69 (м, 2 Н), 7,64-7,61 (м, 2Н), 7,55-7,53 (м, 2Н), 7,27 (с, 1Н), 4,51 (с, 2Н). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 498, 500 [МН]<sup>+</sup>.

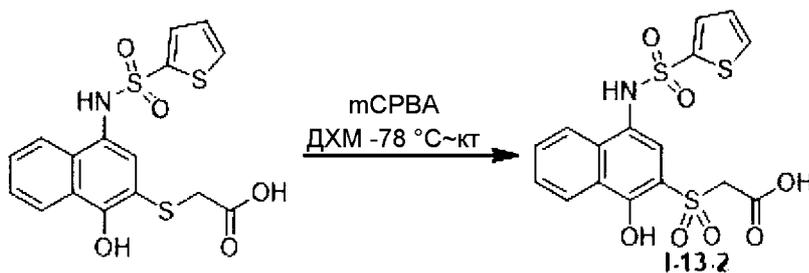
Пример 43. Синтез и характеристика соединения I- 7-2



Используя известное соединение **11** (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111–4133 ) (0,04ммоль) в качестве исходного материала, соединение **I-7-2** (4 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **I-42** .

Очищенный продукт **I- 7-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 522, 524 [МН]<sup>+</sup> .

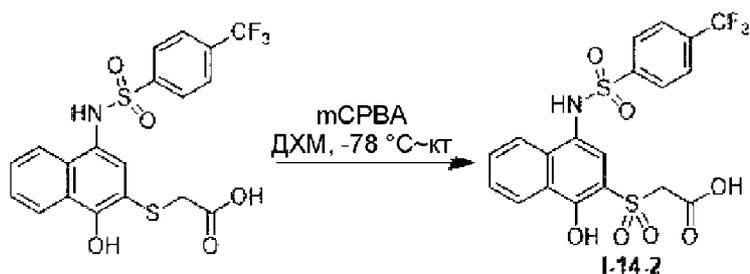
Пример 44. Синтез и характеристика соединения I-13-2



Соединение **I-13-2** (5 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-13-1** и **I-42** .

Очищенный продукт **I-13-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 426 [МН]<sup>+</sup> .

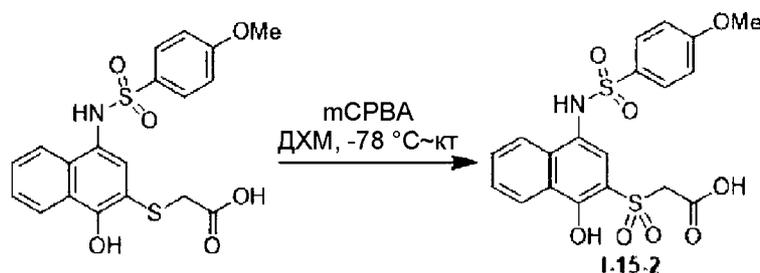
Пример 45. Синтез и характеристика соединения I-14-2



Соединение **I-14-2** (7 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-14-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-14-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 488 [МН]<sup>-</sup>.

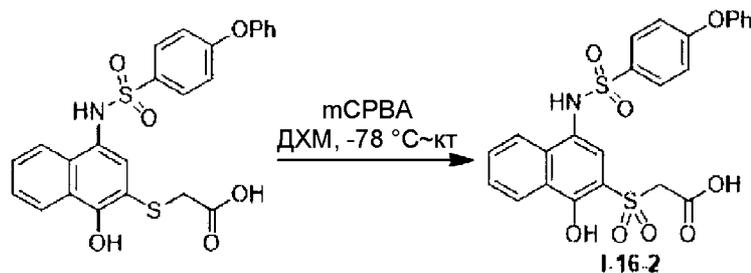
Пример 46. Синтез и характеристика соединения I-15-2



Соединение **I-15-2** (12 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-15-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-15-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 450 [МН]<sup>-</sup>.

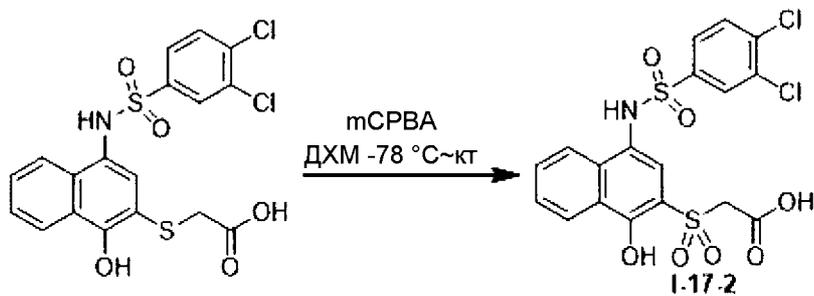
Пример 47. Синтез и характеристика соединения I-16-2



Соединение **I-16-2** (15 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-16-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-16-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 512 [МН]<sup>-</sup>.

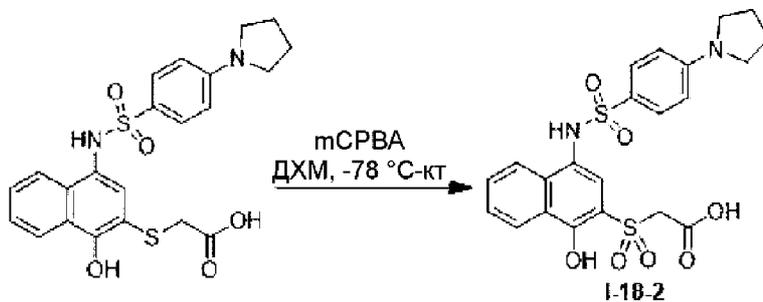
Пример 48. Синтез и характеристика соединения I-17-2



Соединение **I-17-2** (17 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-17-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-17-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 488 [МН]<sup>-</sup>.

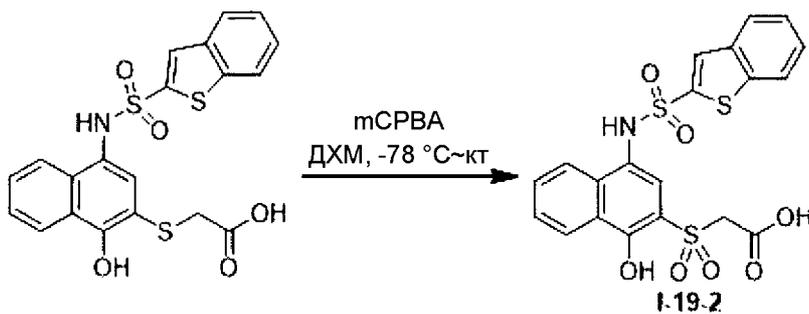
Пример 49. Синтез и характеристика соединения **I-18-2**



Соединение **I-18-2** (11 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-18-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-18-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 489 [МН]<sup>-</sup>.

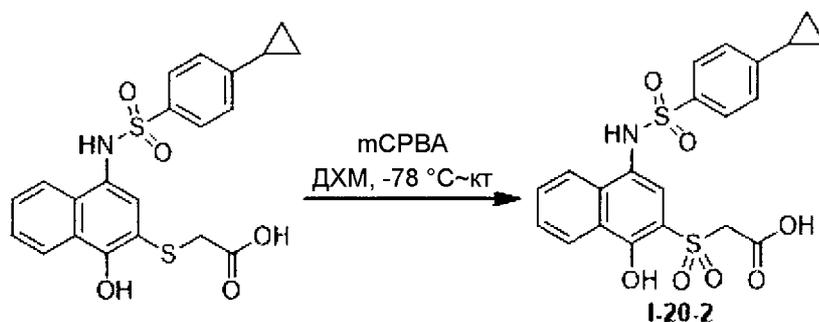
Пример 50, синтез и характеристика соединения **I-19-2**



Соединение **I-19-2** (17 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-19-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-19-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 476 [МН]<sup>-</sup>.

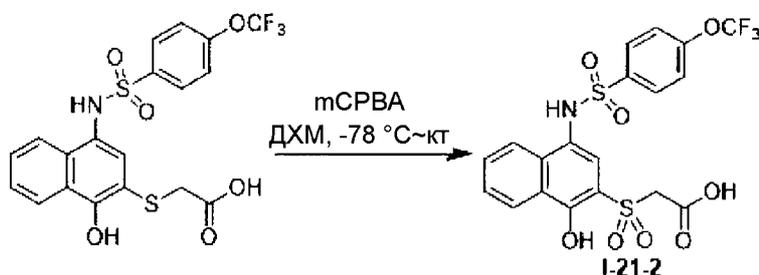
Пример 51. Синтез и характеристика соединения **I-20-2**



Соединение **I-20-2** (21 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-20-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-20-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 460 [МН]<sup>-</sup>.

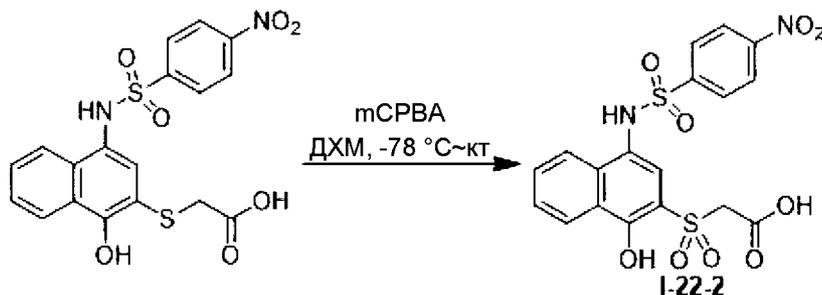
Пример 52. Синтез и характеристика соединения I-21-2



Соединение **I-21-2** (14 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-21-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-21-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 504 [МН]<sup>-</sup>.

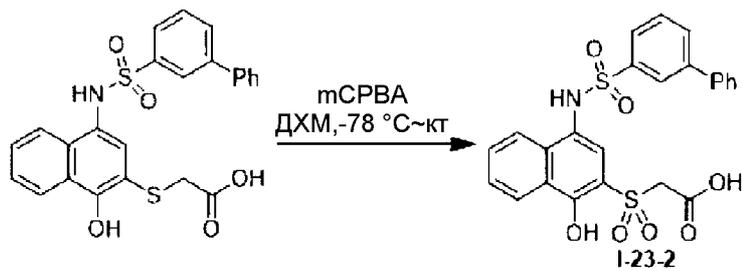
Пример 53. Синтез и характеристика соединения I-22-2



Соединение **I-22-2** (25 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-22-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-22-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 465 [МН]<sup>-</sup>.

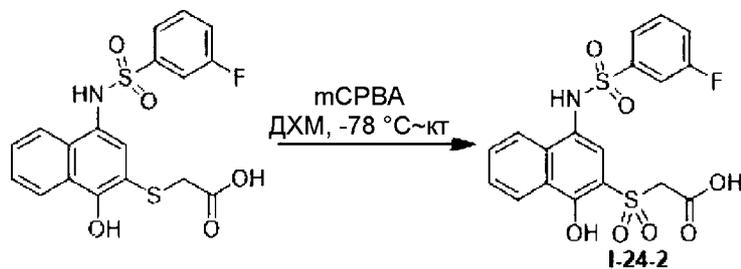
Пример 54. Синтез и характеристика соединения I-23-2



Соединение **I-23-2** (23 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-23-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-23-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 496  $[\text{MH}]^-$ .

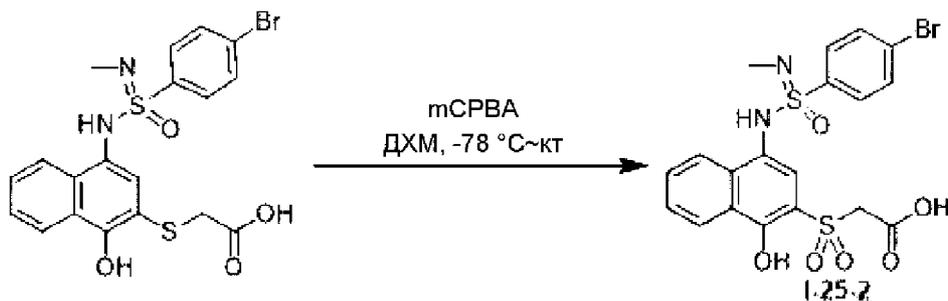
Пример 55, синтез и характеристика соединения **I-24-2**



Соединение **I-24-2** (18 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-24-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-24-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 438  $[\text{MH}]^-$ .

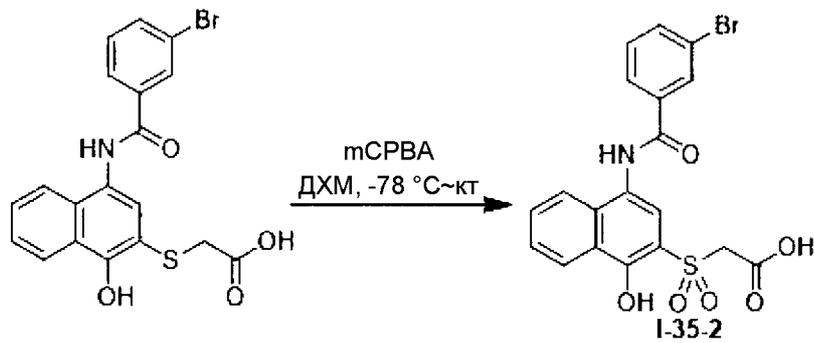
Пример 56. Синтез и характеристика соединения **I-25-2**



Соединение **I-25-2** (18 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-25-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-25-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 511, 513  $[\text{MH}]^-$ .

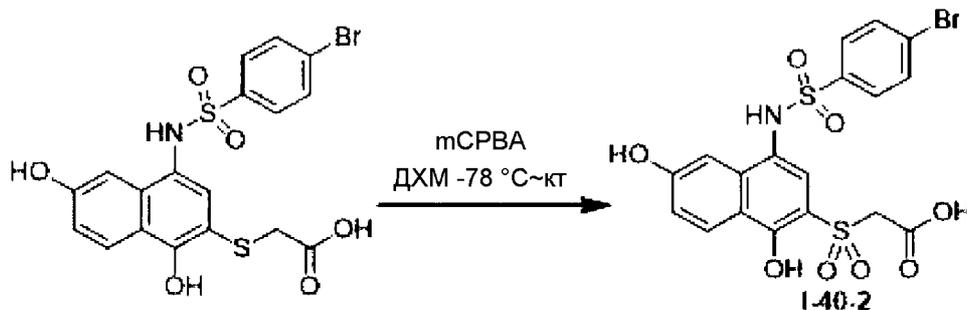
Пример 57. Синтез и характеристика соединения **I-35-2**



Соединение **I-35-2** (14 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-35-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-35-2** исследовали для установления структуры,  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,52 (с, 1 H), 8,44 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 8,27-8,26 (м, 1 H), 8,07 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,97 (д, 8,0 Гц, 1 H), 7,85-7,83 (м, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,76-7,67 (м, 1 H), 7,54 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 4,64 (с, 2 H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 462, 464 [МН] $^+$ .

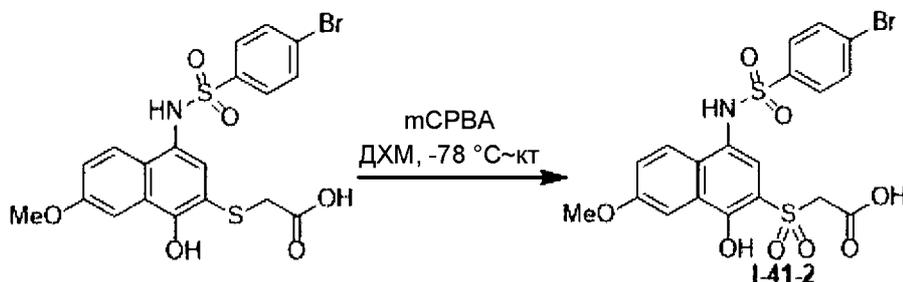
Пример 58. Синтез и характеристика соединения **I-40-2**



Соединение **I-40-2** (3 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-40-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-40-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 514, 516 [МН] $^+$ .

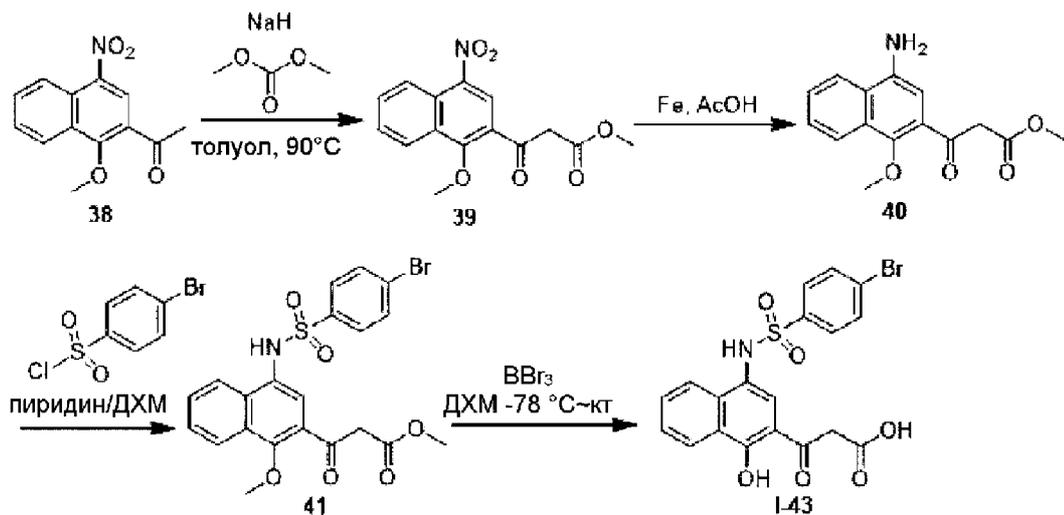
Пример 59. Синтез и характеристика соединения **I-41-2**



Соединение **I-41-2** (12 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединений **I-41-1** и **I-42**.

Очищенный продукт **I-41-2** исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 528, 530 [МН] $^+$ .

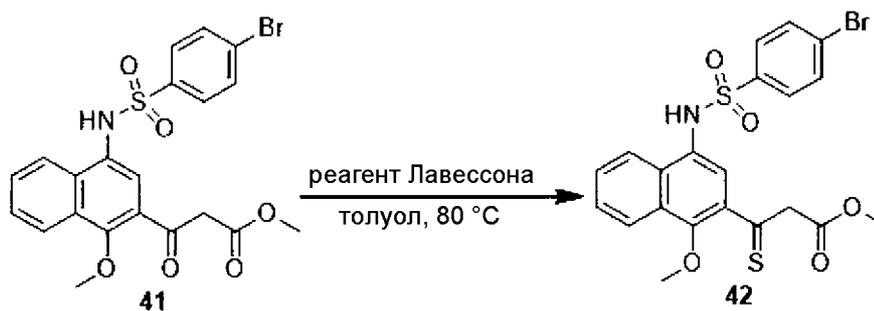
Пример 60. Синтез и характеристика соединения **I-43**



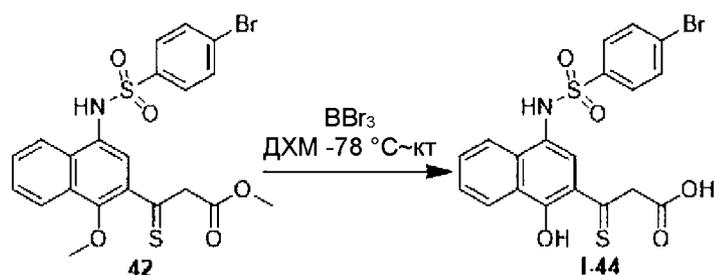
Соединение I-43 получали из известного соединения 38 в соответствии со способом синтеза, показанным выше.

Очищенный продукт I-43 исследовали для установления структуры, ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$ : 462, 464 [МН]<sup>-</sup>.

Пример 61. Синтез и характеристика соединения I-44



Промежуточное соединение 42 получали, используя промежуточное соединение 41 в качестве исходного материала и обрабатывая его реагентом Лавессона.



Промежуточное соединение 42 обрабатывали трибромидом бора для удаления метила с получением соединения I-44.

Очищенный продукт I-44 исследовали для установления структуры: ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 478, 480 [МН]<sup>-</sup>.

Тестовый пример 1. Функциональное испытание индуктора митохондриальной функции.

Группа 1: трансформированные эмбриональные клетки почки человека HEK293Tmt-keima обрабатывали 0 мкМ, 1,25 мкМ, 2,5 мкМ, 5 мкМ и 10 мкМ СССР, соответственно, и высевали в 96-луночный черный ELISA PLATE в количестве  $1,5 \cdot 10^5$

клеток/мл, 100 мкл на лунку. Соединение **I-2** добавляли через 25 часов и делали 3 повтора. В условиях инкубации при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> каждые несколько часов делали фотографии с помощью BioTek Cytation 5 в общей сложности в течение 20 часов, с ярким полем в качестве канала фокусировки, было сделано по 9 изображений на лунку, и изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения прибора. Полученные фотографии представлены на фигуре 1.

Как показано на фиг.1, в клетках, обработанных 0 мкМ СССР, все цветовые блоки с введенным Соединением **I-2** имеют более светлый цвет, что указывает на то, что введение Соединения **I-2** в клетки с неповрежденными митохондриями не может вызвать митофагию, т.е. Соединение **I-2** неспособно индуцировать аутофагию в неповрежденных митохондриях.

Как показано на фигуре 1, в клетки без СССР и клетки с СССР (10 мкМ) добавляли соединение **I-2**, соответственно. Цветовой блок клеток с СССР был более темным, что указывает на то, что в клетках с митохондриальным повреждением наблюдались высокие уровни митофагии при введении Соединения **I-2**, т.е. Соединение **I-2** избирательно индуцирует аутофагию в поврежденных митохондриях.

Группа 2: трансформированные эмбриональные клетки почки человека. Клетки HEK293Tmt-keima высевали в 96-луночный черный планшет ELISA PLATE в концентрации  $1,5 \cdot 10^5$  клеток/мл, 100 мкл на лунку; соединения **I-1** ~ **I-44** и **UMI-77** добавляли через 25 часов, делали 3 повтора; в условиях культивирования при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, каждые несколько часов делали фотографии с помощью BioTek Cytation 5 в общей сложности 20 часов съемки. В другой группе клеток в тех же условиях трансформированные эмбриональные клетки почки человека HEK293Tmt-keima высевали в 96-луночный черный ферментный планшет в количестве  $1,5 \cdot 10^5$  клеток/мл, 100 мкл на лунку; через 24 часа сначала добавляли 5 мкМ или 10 мкМ СССР (карбонилцианид 3-хлорфенилгидразон), чтобы вызвать повреждение митохондрий, затем через 1 час добавляли **I-1** ~ **I-44**, **UMI-77**, делали 3 повтора; в условиях культивирования при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, каждые несколько часов делали фотографии с помощью BioTek Cytation 5 в течение 20 часов. Другую группу трансформированных эмбриональных клеток почки человека HEK293Tmt-keima высевали в количестве  $1,5 \cdot 10^5$  клеток/мл в 96-луночный черный планшет ELISA PLATE по 100 мкл на лунку в тех же условиях, через 24 часа сначала добавляли 5 мкМ или 10 мкМ СССР (карбонилцианид 3-хлорфенилгидразон), чтобы вызвать повреждение митохондрий, затем через 1 час добавляли **I-1** к **I-44**, **UMI-77** и делали 3 повтора. В условиях инкубации при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> каждые несколько часов делали фотографии с помощью BioTek Cytation 5 в общей сложности снимали в течение 20 часов, с ярким полем в качестве канала фокусировки, было сделано по 9 изображений на лунку, и изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения прибора. Некоторые из полученных фотографий представлены на фиг.2.

Как показано на фиг.2, в систему трансформированных эмбриональных клеток почки человека HEK293Tmt keima, соединения **I-1** и **I-2** добавляли после обработки 5 мкМ

или 10 мкМ СССР, чтобы вызвать повреждение митохондрий. Для сравнения с отсутствием обработки СССР, добавляли только тестируемое соединение, и блоки имели более темный цвет, что показывает, что соединения **I-1** и **I-2** с большей вероятностью индуцируют аутофагию в поврежденных митохондриях. Что касается **UMI-77**, то в тех же условиях цветные блоки поврежденных и неповрежденных митохондрий темнее, что указывает на то, что **UMI-77** не способен избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях.

Результаты испытаний на способность других соединений индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях представлены в таблице 1:

Таблица 1

Номер соединения	Способность избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях.	Номер соединения	Способность избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях.
I-1	+++	I-7-2	+
I-2	++	I-13-2	++
I-3	++	I-14-2	++
I-4	+	I-23-2	++
I-5	+		
I-6	+		
I-7	++		
I-8	+++		
I-13-1	+++		
I-14-1	++		
I-15-1	+		
I-16-1	++		
I-17-1	+++		
I-18-1	+		
I-19-1	++		
I-20-1	++		
I-21-1	+++		
I-22-1	+		
I-23-1	+++		
I-24-1	+		
I-25-1	+++		

I-26	++		
I-27	++		
I-28	+		
I-29	+++		
I-31	+		
I-33	++		
I-35-1	+		
I-36	++		
I-37	++		
I-42	+		
UMI-77	Н/О		

«+++» указывает на то, что соединение обладает сильной способностью избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях (количество клеток, в которых происходит поврежденная митофагия/количество всех клеток > 0,30), а «++» указывает на то, что соединение имеет умеренную способность избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях (количество клеток, в которых происходит поврежденная митофагия/количество всех клеток в диапазоне от 0,2 до 0,3), «+» указывает на то, что соединение обладает слабой способностью избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях ( количество клеток, в которых происходит поврежденная митофагия/количество всех клеток в диапазоне от 0,1 до 0,2), «NA» означает, что соединение не обладает способностью избирательно индуцировать аутофагию в поврежденных митохондриях.

Примечание. Клетки НЕК 293 Tmt keima, использованные в эксперименте, были взяты на основании способа, описанного в литературе [Cen, X. *et al. Nat Commun* **11**, 5731 (2020). ], с использованием технологии лентивирусной упаковки для стабильной экспрессии белка mt-keima в T-клетках НЕК 293 с получением клеток НЕК 293 Tmt-keima. СССР, используемый в эксперименте, был приобретен у TargetMol (номер товара T7081).

Тестовый пример 2: испытание на стабильность микрочастиц печени *in vitro*

В качестве эталонного соединения был выбран кетансерин. Указанный способ заключался в следующем:

Готовили буфер 0,1МК<sub>3</sub> PO<sub>4</sub> (рН 7,4) и исходный раствор 3×НАДФН (6 мМ, 5 мг/мл) и предварительно нагревали на водяной бане до 37°C; составляли раствор испытуемого соединения и контрольного соединения: 5 мкл исходного раствора соединения (10 нМ) добавляли к 95 мкл ацетонитрила; составляли раствор 1,5 мкМ для добавления микросом (0,75 мг/мл): 1,5 мкл раствора и 18,75 мкл раствора микрочастиц печени (20 мг/мл) добавляли к 479,75 мкл буфера К<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 30 мкл раствора с микросомами помещали в многолуночный планшет и инкубировали при 37°C в течение 5 минут; добавляли 15 мкл исходного раствора НАДФН в каждую лунку для начала реакции, и

засекали время; реакцию останавливали добавлением 150 мкл раствора ацетонитрила, содержащего IS, через 0, 5, 15, 30 и 45 минут соответственно; встряхивали в течение 10 минут, а затем центрифугировали при 6000 об/мин в течение 15 минут; отбирали 80 мкл супернатанта из каждой лунки для ЖХ/МС детектирования и рассчитывали T<sub>1/2</sub>. Результаты испытаний приведены на фигуре 3.

На фиг.3 показано выведение соединений в микросомальной среде печени *in vitro* у мыши или человека, измеренное как период полувыведения T<sub>1/2</sub>. Эксперимент по определению стабильности **UMI-77** в микросомах печени *in vitro* показывает, что **UMI-77** нестабилен в микросомальной среде печени и быстро выводится из организма; а соединения **I-1** и **I-2** демонстрируют превосходную микросомальную стабильность в печени.

Примечание. Микросомы печени мыши и человека, использованные в экспериментах, приобретали у Xenotech.

Тестовый пример 3. Испытание стабильности плазмы *in vitro*

В качестве эталонного соединения был выбран прокаин. Указанный способ заключался в следующем:

Соответствующее количество исходного раствора тестируемого соединения в ДМСО и контрольного соединения растворяли в 4 мл плазмы так, чтобы концентрация составляла 200 мкг/мл, а содержание ДМСО не превышало 0,1%. Инкубировали на водяной бане при 37°C в течение 0, 5, 15 и 30 минут и 1, 2, 4, 6, 10, 24 и 48 часов. К 200 мкл указанного раствора добавляли в 3 раза больший объем ацетонитрила хроматографического качества для осаждения белка. Встряхивали на вихревом смесителе в течение 5 минут, центрифугировали, отбирали 200 мкл супернатанта, анализировали с помощью ВЭЖХ. Условия жидкой фазы такие же, как и раньше. Результаты испытаний представлены на фиг. 4.

На фиг. 4 период полураспада **UMI-77** короткий, что указывает на то, что **UMI-77** нестабилен в среде плазмы и быстро выводится, тогда как соединения **I-1** и **I-2** демонстрируют превосходную стабильность в плазме.

Тестовый пример 4. Фармакокинетические испытания (ФК) на мышах или крысах

На экспериментальных мышей наносили соответствующее количество тестируемого соединения в соответствии с дозировкой и способом введения, приведенными на фигуре. Три экспериментальных мыши отбирали для трех параллельных экспериментов для каждого соединения и каждого метода введения. Номера 101, 102 и 103 были в одной группе, 201, 202 и 203 были в одной группе, и 301, 302 и 303 были в одной группе.

В соответствующий момент времени отбирали 10 мкл образца плазмы крысы в центрифужную пробирку, добавляли 100 мкл смеси метанол: ацетонитрил (1:1, об/об), выполняли вольтамперометрию в течение 1 мин, центрифугировали (14000 об/мин) в течение 5 мин, и отбирали 50 мкл супернатанта, смешивали с водой в равных объемах, равномерно перемешивали с помощью вольтамперометрии и затем анализировали.

Результаты фармакокинетических испытаний на мышах приведены в таблице 2.

Таблица 2

	соединение	UMI-77	I-1	I-2
ФК доза - мг/кг		1 для ВВ; 10 для ПО, 3 для ИП		
ВВ внутривенная инъекция	Период полувыведения $t_{1/2}$ -hr	Н/О	1,25	0,98
	Выведение СI-мл/мин/кг	130,92	24,9	39,34
	Пиковая концентрация в крови $C_{\text{макс}}$ - нг/мл	313,97	832,02	947,13
	$AUC_{\text{inf}}$ - час* нг/мл	140,34	714,41	429,41
	Кажущийся объем распределения в стационарном состоянии $V_{\text{ss}}$ -л/кг	18,40	2,3	1,39
	Кривая «концентрация препарата - время»	См. фиг. 5	См. фиг. 7	См. фиг. 10
ПО Желудочный зонд	Период полувыведения $t_{1/2}$ -hr	Н/О	1,96	1,37
	Выведение СI-мл/мин/кг	/	/	/
	Пиковая концентрация в крови $C_{\text{макс}}$ - нг/мл	102,45	1345,78	494,74
	$AUC_{\text{inf}}$ - час* нг/мл	162,29	3796,07	1045,05
	Биодоступность F-%	8,64	60,41	24,12
	Кривая «концентрация препарата - время»	См. фиг. 6	См. фиг. 8	См. фиг. 11
ИП интраперитонеальная инъекция	Период полувыведения $t_{1/2}$ -hr	/	0,79	/
	Выведение СI-мл/мин/кг	/	/	/
	Пиковая концентрация в крови $C_{\text{макс}}$ - нг/мл	/	3744,89	/
	$AUC_{\text{inf}}$ - час* нг/мл	/	4415,08	/

	Биодоступность F-%	/	247,06	/
	Кривая «концентрация препарата - время»		См. фиг. 9	

Результаты фармакокинетических испытаний на крысах (введение **I-1**) приведены в таблице 3.

Таблица 3

	ВВ внутривенная инъекция/(1 мг/кг)	ИП интраперитонеальная инъекция(3 мг/кг)	ПО желудочный зонд (10 мг/кг)
Период полувыведения $t_{1/2}$ -hr	1,93	3,34	0,96
Выведение Cl-мл/мин/кг	4,91	/	/
Пиковая концентрация в крови $C_{\text{макс}}$ - нг/мл	1895,11	5439,27	1549,52
$AUC_{\text{inf}}$ - час* нг/мл	3722,68	18275,52	6070,32
Кажущийся объем распределения в стационарном состоянии $V_{\text{ss}}$ -л/кг	0,63	/	/
Биодоступность F-%	/	165,15	16,29
Кривая «концентрация препарата - время»	См. фиг. 12	См. фиг. 13	См. фиг. 14

В таблице 2 выше «НО» означает, что величину невозможно измерить, а «/» означает, что этот параметр не измерялся.

Результаты испытаний показали, что **UMI-77** быстро выводится в ЖК эксперименте на мышах, и концентрацию в крови вскоре невозможно измерить; в то время как соединения **I-1** и **I-2** демонстрировали хорошие ЖК-свойства, а **I-1** также демонстрировал хорошие ЖК свойства в ЖК эксперименте на крысах.

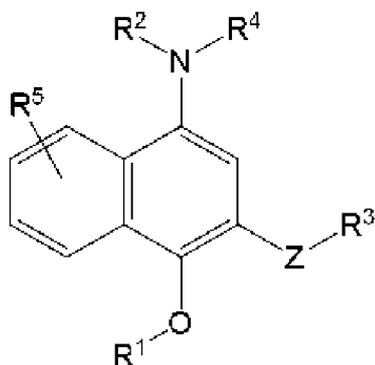
Примечание. Мыши, использованные в ЖК эксперименте, представляли собой мышей ICR SPF, приобретенных в Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Шанхай, Китай. Крысы, использованные в ЖК экспериментах, представляли собой крыс SD SPF, приобретенных в Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Шанхай, Китай.

Специалисты в данной области техники понимают, что вышеупомянутые варианты осуществления являются конкретными примерами реализации настоящего изобретения, и

в практических применениях могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство, где



I

где Z представляет собой ;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, фенил или  $C_{1-6}$  алкилзамещенный фенил;

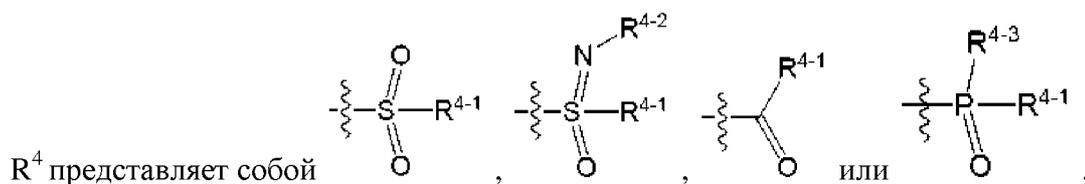
$R^3$  представляет собой ;

где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил, amino,  $C_{1-6}$  амидо,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,

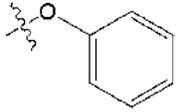
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

Ar представляет собой фенил, нафтил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , нафтил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$  или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ ,  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, нафтил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$  или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, нитрильную группу, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $-C(O)OR^{4-12}$ ,  $-C(O)R^{4-12}$ , -

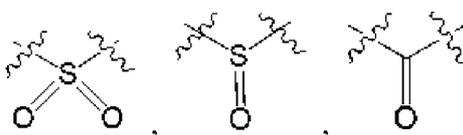
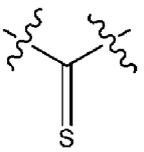
$C(O)N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ ,  $-S(O)_2 R^{4-12}$ ,  $-S(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)R^{4-12}$ ,  $-OC(O)OR^{4-12}$  или , каждый из  $R^{4-12}$ ,  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, или  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, а  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4~8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

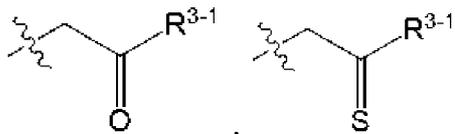
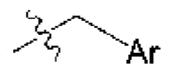
количество  $R^5$  составляет 0~5, а когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-S(O)_2 N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N=C(R^{5-1} R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a} R^{5-1b})$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)OR^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-6}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-6}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват

или пролекарство по п.1, где Z представляет собой  или  ;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;

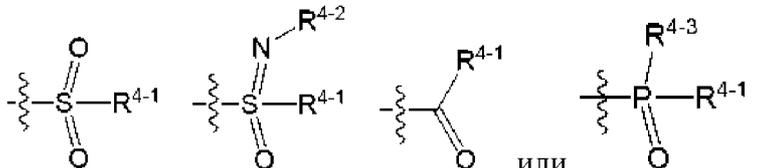
$R^3$  представляет собой  или  ;

где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси или  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,

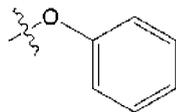
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил,

Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ ,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^4$  представляет собой  ,

где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$  и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$

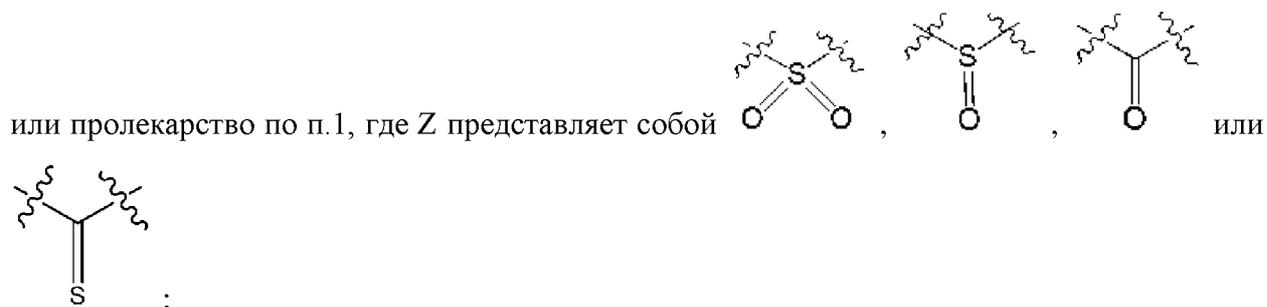
галогеналкокси или  , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, а  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут быть связаны друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4~8-членного кольца,

$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

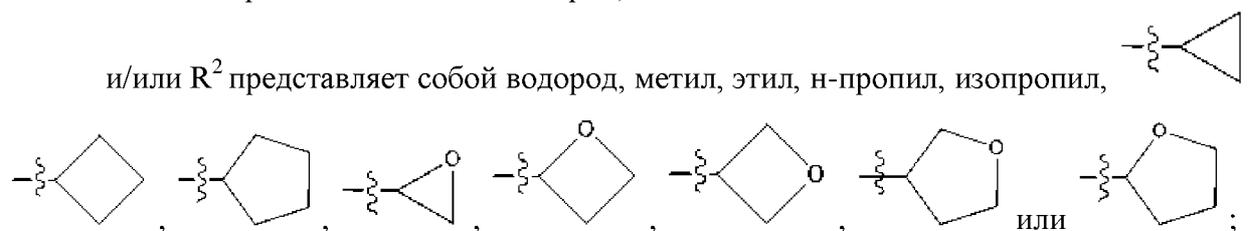
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$  и  $-OC(O)R^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил и  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват

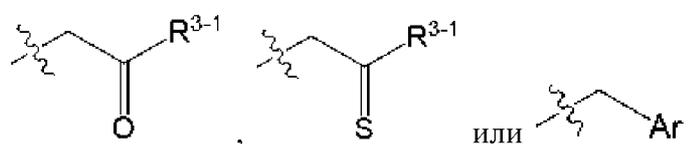


и/или  $R^1$  представляет собой водород;

и/или  $R^2$  представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил,



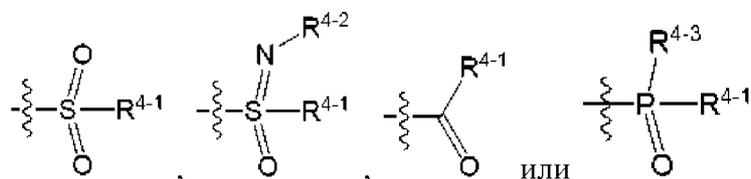
и/или  $R^3$  представляет собой



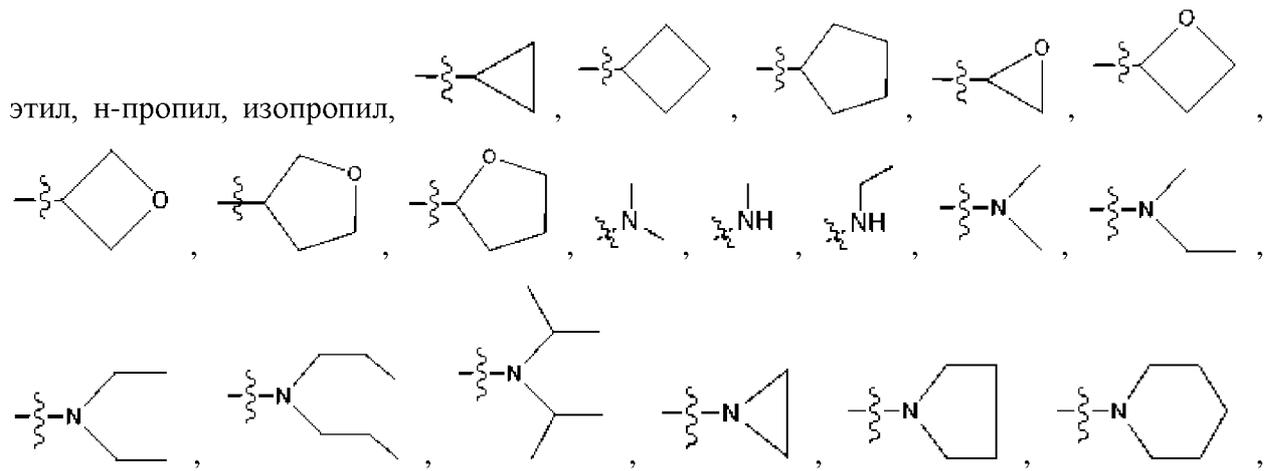
где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил, метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси или изобутокси,

Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил;

и/или  $R^4$  представляет собой



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , и  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, азот, метил,



фторметил, фторэтил, фтор-н-пропил, фторизопропил, хлорметил, хлорэтил, хлор-н-пропил, хлоризопропил, бромметил, бромэтил, бром-н-пропил, бромизопропил, йодметил, йодэтил, йод-н-пропил, йодизопропил, фторметокси, фторэтокс, фтор-н-пропокси, фторизопропокси, хлорметокси, хлорэтокс, хлор-н-пропокси, хлоризопропокси, бромметокси, бромэтокс, бром-н-пропокси, бромизопропокси, йодооксиметил,

йодэтокс, йод-н-пропокси, йодизопропокси или

$R^{4-2}$  представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, или, когда  $R^2$  представляет собой метил, этил или н-пропил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

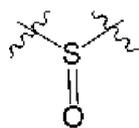
$R_{4-3}$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси;

и/или, когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрила,  $-N^+(R^{5-1})_3$ , фторметила, фторэтила, фтор-н-пропила, фторизопропила, метхлорила, хлорэтила, хлор-н-пропила, хлоризопропила, бромметила, бромэтила, бром-н-пропила, бромизопропила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила, метила, этила, н-пропила, изопропила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ , метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$  и  $-OC(O)R^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, фторметил, фторэтил, фтор-н-пропил, фторизопропил, хлорметил, хлорэтил, хлор-н-пропил, хлоризопропил, бромметил, бромэтил, бром-н-пропил или бромизопропил.

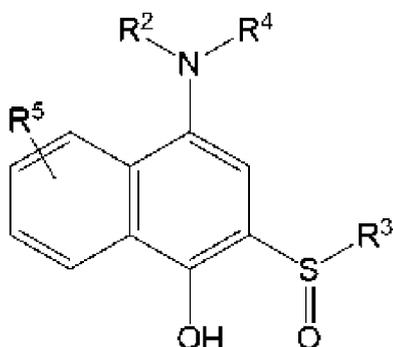
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват

или пролекарство по любому из пп. 1-3, где Z представляет собой

или

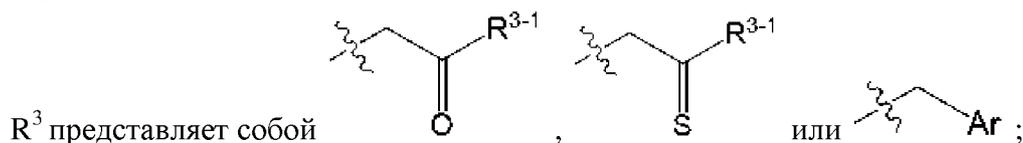


5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п.1 или п. 2, причем соединение имеет структуру, представленную формулой (II);



II

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;

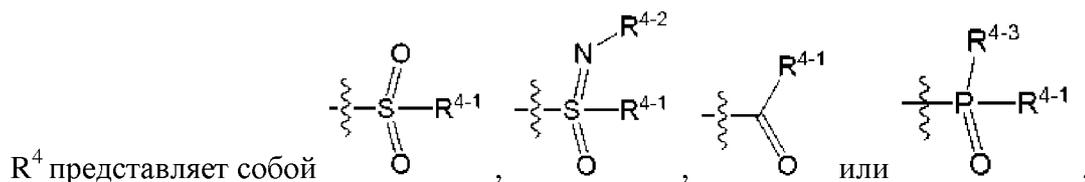


где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

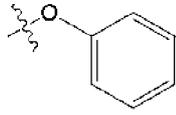
Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода,

замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ ,  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси или



, каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или, когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

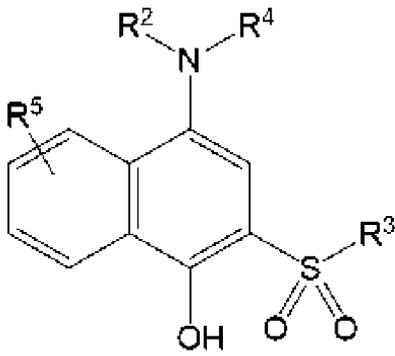
$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрила,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$  и  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 5, где, когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрила,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$  и  $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ ;

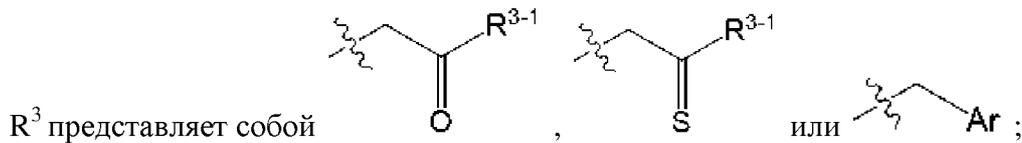
где каждый из  $R^{5-1}$  и  $R^{5-1a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил и  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным галогеном, или  $C_{2-4}$  алкинильную группу с одним атомом водорода, замещенным галогеном.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п.1, причем соединение имеет структуру, представленную формулой (III);



## III

где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил или четырех-шестичленный эпоксиалкил;



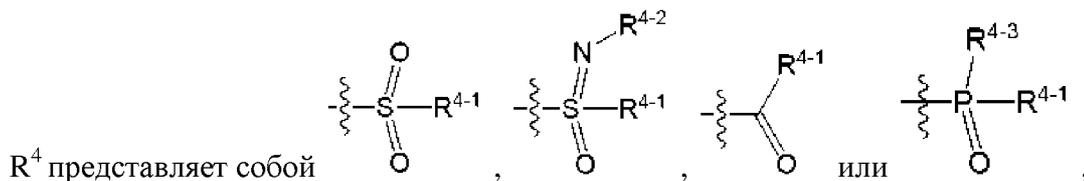
где  $R^{3-1}$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный циклоалкил, трех-шестичленный эпоксиалкил,

$-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ ,  $-CH_2C(O)R^{3-2}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3-2}$  или  $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$ ,

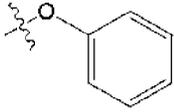
каждый из  $R^{3-2}$  и  $R^{3-2a}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил,

Ar представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{3-3}$ , и  $R^{3-3}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкокси, трех-шестичленный эпоксиалкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкин,  $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$  или фенил,

каждый из  $R^{3-3a}$  и  $R^{3-3b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил;



где  $R^{4-1}$  представляет собой фенил, фенил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ , 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{4-11}$ ,  $R^{4-11}$  представляет собой водород, галоген, нитро,  $C_{1-4}$  алкил, трех-шестичленный циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ , фенил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_1$

$\sim$ 4 галогеналкокси или , каждый из  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, и  $R^{4-1a}$  и  $R^{4-1b}$  могут связываться друг с другом с образованием кольца,

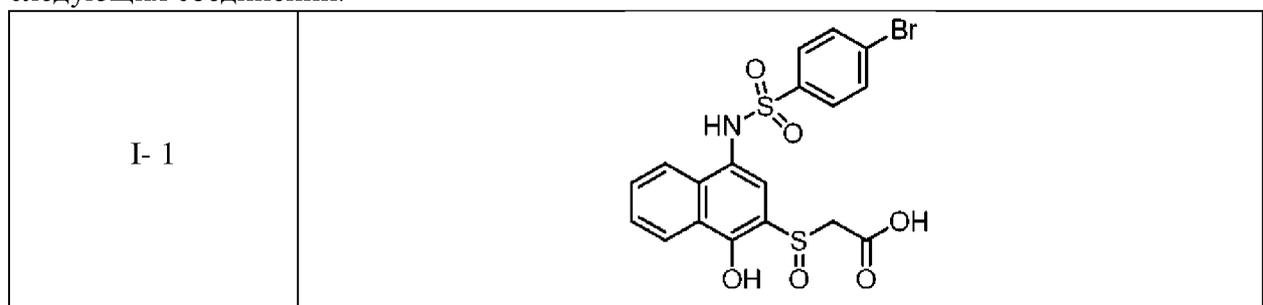
$R^{4-2}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или трех-шестичленный циклоалкил, или когда  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $R^{4-2}$  и  $R^2$  связаны с образованием 4-8-членного кольца,

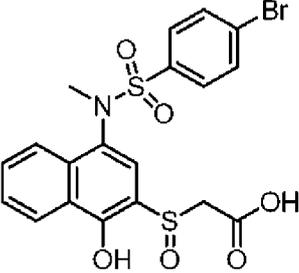
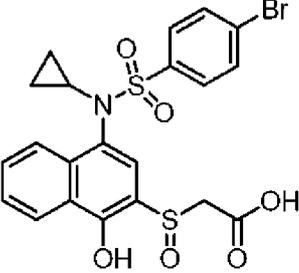
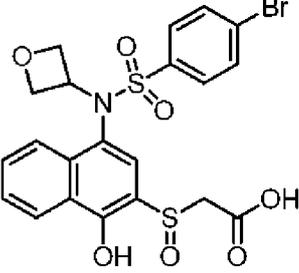
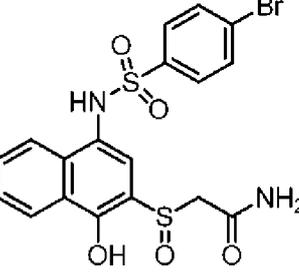
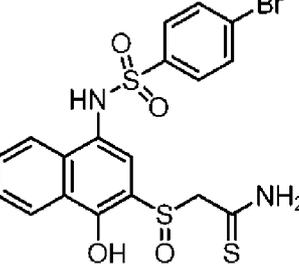
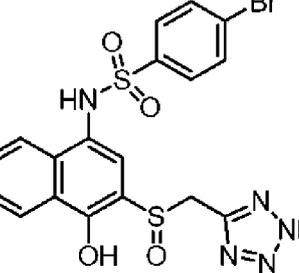
$R_{4-3}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

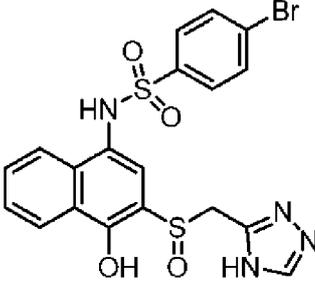
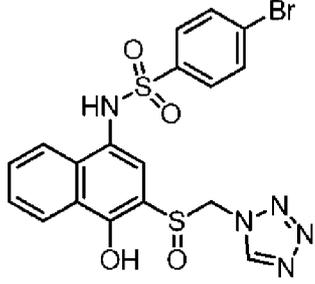
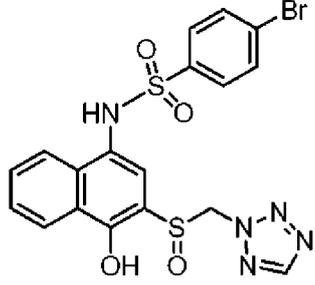
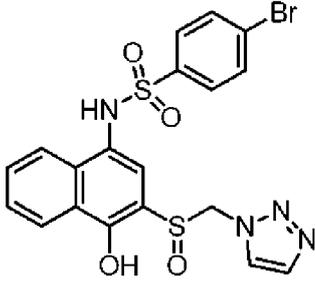
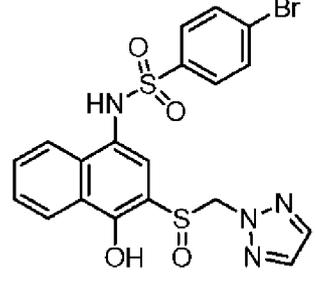
когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из галогена, нитро, нитрильной группы,  $-N^+(R^{5-1})_3$ ,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $-C(O)OR^{5-1}$ ,  $-C(O)R^{5-1}$ ,  $-C(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-S(O)_2 R^{5-1}$ ,  $-S(O)R^{5-1}$ ,  $-N=C(R^{5-1} R^{5-1a})$ , гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним водородом, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где каждый из  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним водородом, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним водородом, замещенным галогеном или  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним водородом, замещенным галогеном.

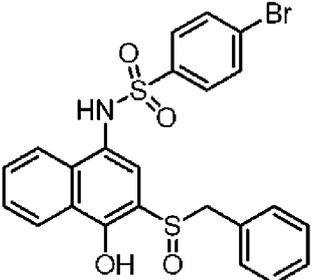
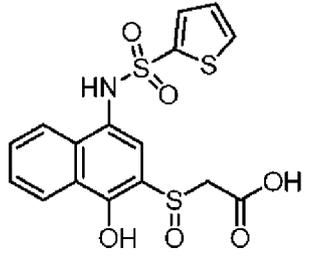
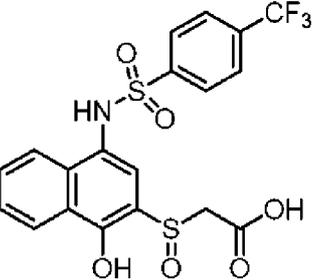
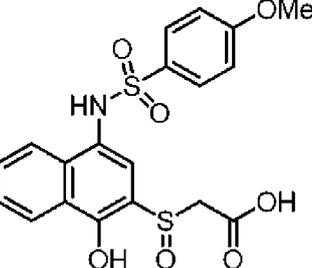
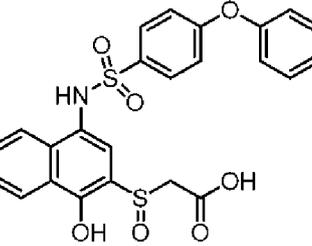
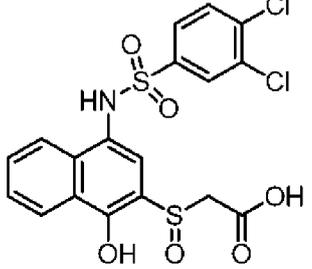
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 7, где, когда количество  $R^5$  не равно 0, каждый из них независимо выбран из гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, фенила, фенила с по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным  $R^{5-1}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^{5-1} R^{5-1a})$ ,  $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ ,  $-OC(O)R^{5-1}$ ,  $-OC(O)N(R^{5-1} R^{5-1a})$  или  $-SR^{5-1}$ , где  $R^{5-1}$ ,  $R^{5-1a}$  и  $R^{5-1b}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкил с по меньшей мере одним водородом, замещенным галогеном,  $C_{2-4}$  алкенил с по меньшей мере одним водородом, замещенный галогеном и  $C_{2-4}$  алкинил с по меньшей мере одним водородом, замещенным галогеном.

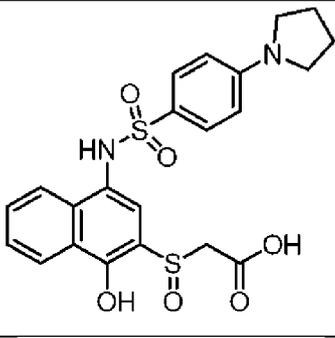
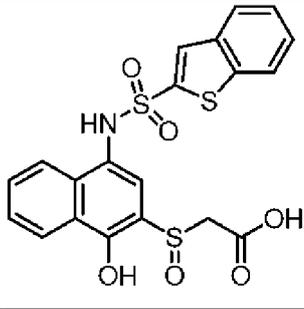
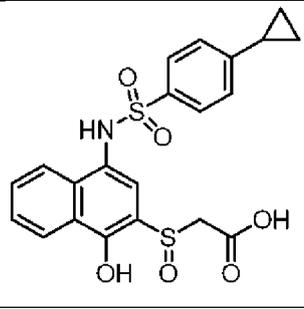
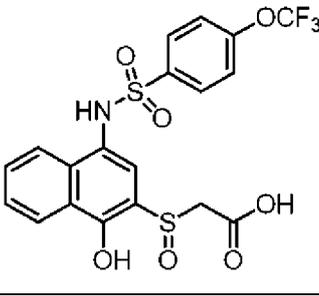
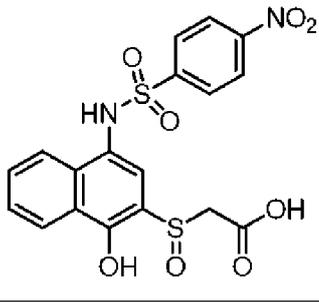
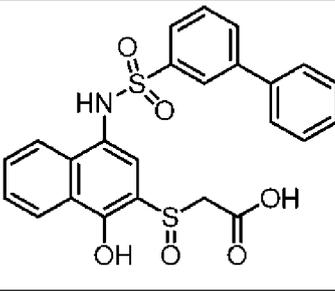
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-3, причем соединение выбрано из любого из следующих соединений:

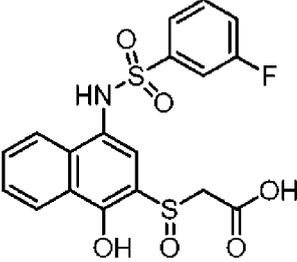
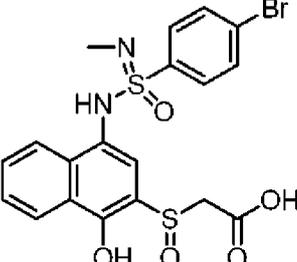
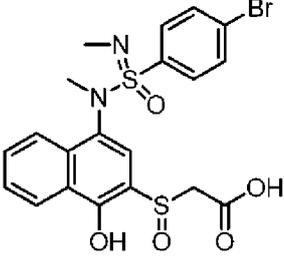
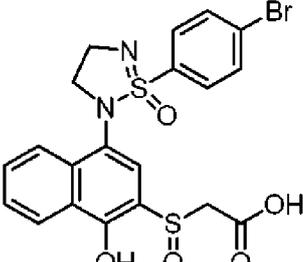
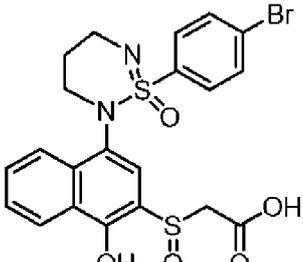
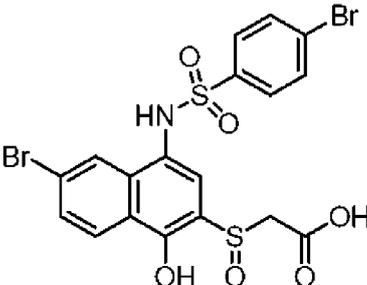


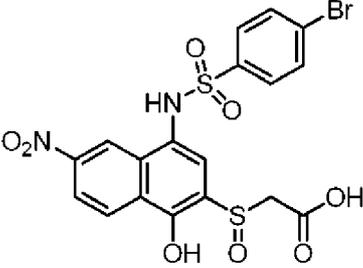
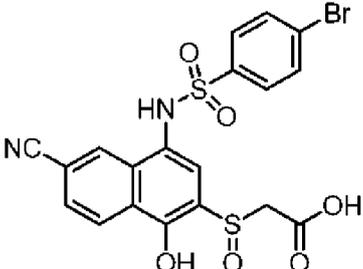
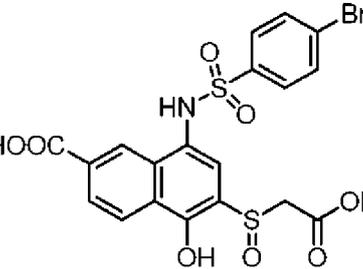
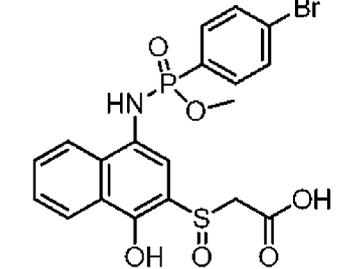
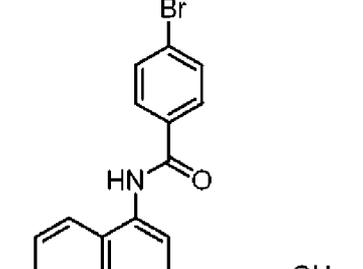
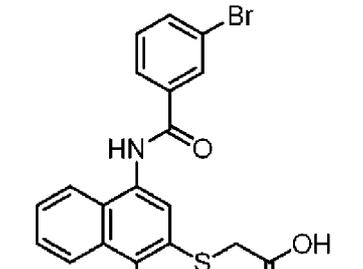
I-2	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Br)cc1C1=CC=C2C(=C1)C(=C(C2)C(=O)O)O</chem>
I-3	 <chem>C1CN(C1)S(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2C3=CC=C4C(=C3)C(=C(C4)C(=O)O)O</chem>
I-4	 <chem>C1CN(C1)S(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2C3=CC=C4C(=C3)C(=C(C4)C(=O)O)O</chem>
I-5	 <chem>NC(=O)CCS(=O)(=O)Nc1ccc(Br)cc1C2=CC=C3C(=C2)C(=C(C3)O)O</chem>
I-6	 <chem>NC(=O)CCS(=O)(=O)Nc1ccc(Br)cc1C2=CC=C3C(=C2)C(=C(C3)O)O</chem>
I-7-1_	 <chem>NC(=O)CCS(=O)(=O)Nc1ccc(Br)cc1C2=CC=C3C(=C2)C(=C(C3)O)O</chem>

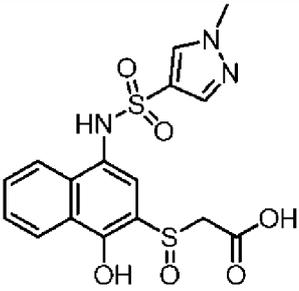
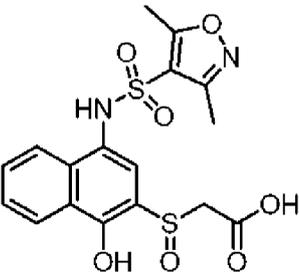
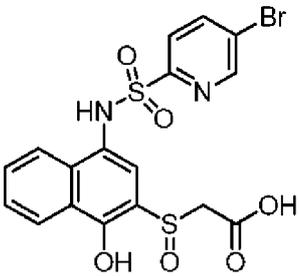
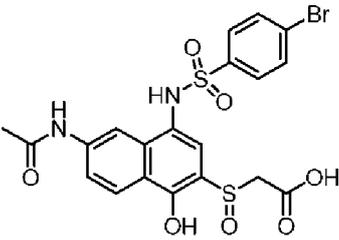
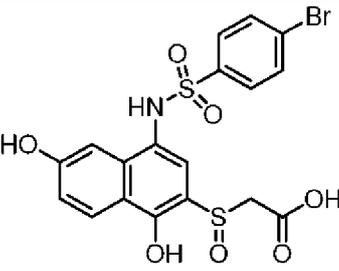
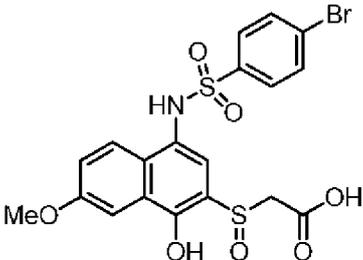
I-8	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=NC=N4)c2</chem>
I-9-1_	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=NN=N4)c2</chem>
I-9-2_	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=NN=N4)c2</chem>
I-10	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=CN4)c2</chem>
I-11-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=CN4)c2</chem>
I-11-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CN4C=CN4)c2</chem>

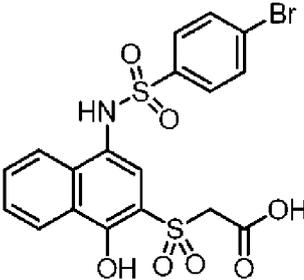
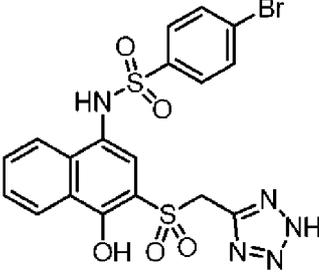
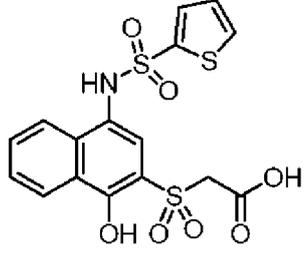
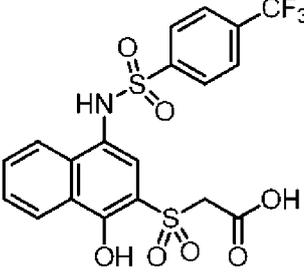
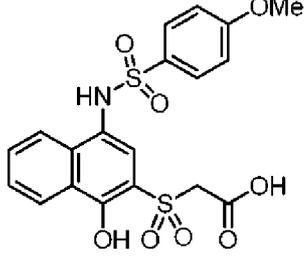
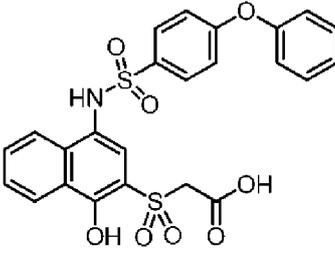
I-12	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)ccc2CS(=O)(=O)CCc4ccccc4</chem>
I-13-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccsc3)ccc2CS(=O)(=O)CC(=O)O</chem>
I-14-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)ccc2CS(=O)(=O)CC(=O)O</chem>
I-15-1	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc3c(O)ccc(S(=O)(=O)CC(=O)O)c3)cc1</chem>
I-16-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Oc4ccccc4)cc3)ccc2CS(=O)(=O)CC(=O)O</chem>
I-17-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)Nc3cc(Cl)c(Cl)cc3)ccc2CS(=O)(=O)CC(=O)O</chem>

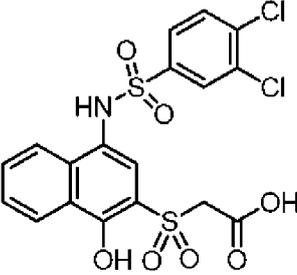
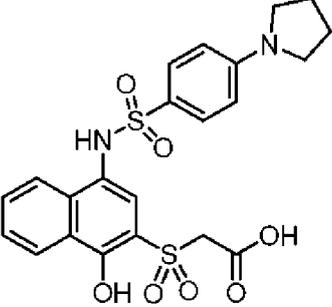
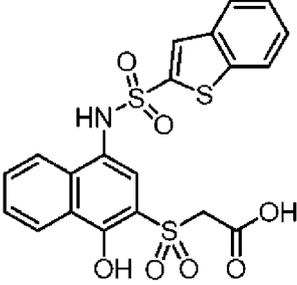
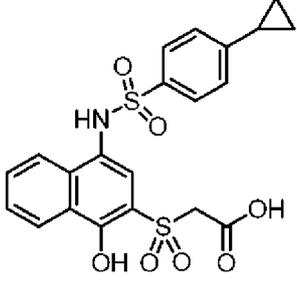
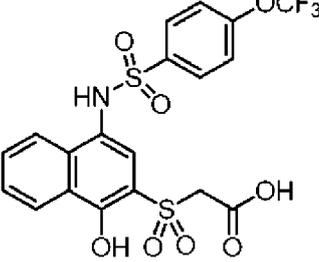
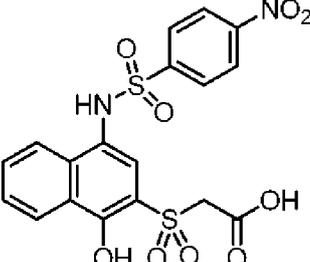
I-18-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3ccc(N4CCCCC4)cc3</chem>
I-19-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3c4ccccc4s3</chem>
I-20-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
I-21-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
I-22-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
I-23-1	 <chem>CC(=O)OS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)c3ccc(cc3-c4ccccc4)</chem>

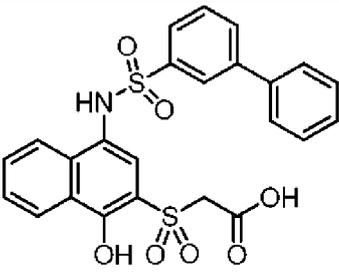
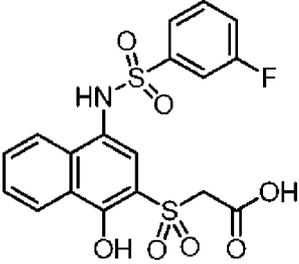
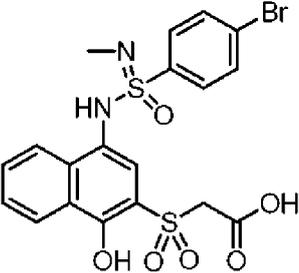
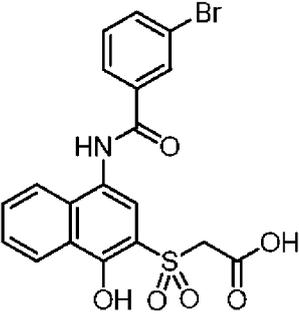
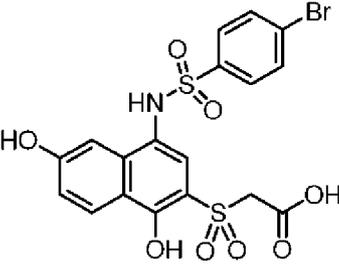
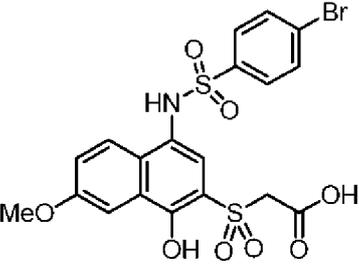
I-24-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cccc(F)c3</chem>
I-25-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-26	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1N(C)S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-27	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1N1CCCN1S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-28	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1N1CCNCC1S(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-29	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2cc(Br)ccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

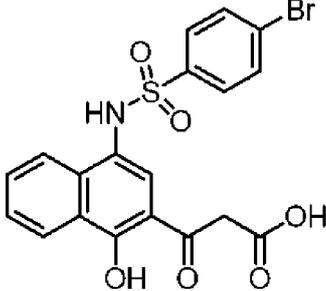
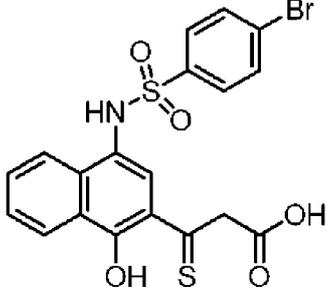
I-30	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(O=[N+](=O)c2ccc(O)cc12)NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-31	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(O=C#N)c2ccc(O)cc12NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-32	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(O=C(O)c2ccc(O)cc12)NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-33	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2c(O)ccc(O)cc12NP(=O)(OC)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-34	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2c(O)ccc(O)cc12NC(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-35-1	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2c(O)ccc(O)cc12NC(=O)c3cccc(Br)c3</chem>

I-36	 <chem>CN1C=NC=C1S(=O)(=O)Nc2c(O)c(CCC(=O)O)c3ccccc23</chem>
I-37	 <chem>Cc1nc(C)c2oc1s2S(=O)(=O)Nc3c(O)c(CCC(=O)O)c4ccccc34</chem>
I-38	 <chem>Brc1ccncc1S(=O)(=O)Nc2c(O)c(CCC(=O)O)c3ccccc23</chem>
I-39	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(O)c(CCC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2c1</chem>
I-40-1	 <chem>Oc1ccc2c(O)c(CCC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2c1</chem>
I-41-1	 <chem>COc1ccc2c(O)c(CCC(=O)O)c(S(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3)c2c1</chem>

I-42	 <chem>O=C(O)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-7-2	 <chem>O=C(ON)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I-13-2	 <chem>O=C(O)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccsc3</chem>
I-14-2	 <chem>O=C(O)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
I-15-2	 <chem>O=C(O)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC)cc3</chem>
I-16-2	 <chem>O=C(O)CCS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3</chem>

I-17-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>
I-18-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(N4CCCC4)cc3</chem>
I-19-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3c4ccccc4s3</chem>
I-20-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
I-21-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
I-22-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>

I - 23-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3ccc(cc3)c4ccccc4</chem>
I - 24-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)c3cc(F)ccc3</chem>
I - 25-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NS(=O)(=O)Nc3ccc(Br)cc3</chem>
I - 35-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c2ccccc2c1NC(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I - 40-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(O)cc2ccccc12NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>
I - 41-2	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(O)c(OC)cc2ccccc12NS(=O)(=O)c3ccc(Br)cc3</chem>

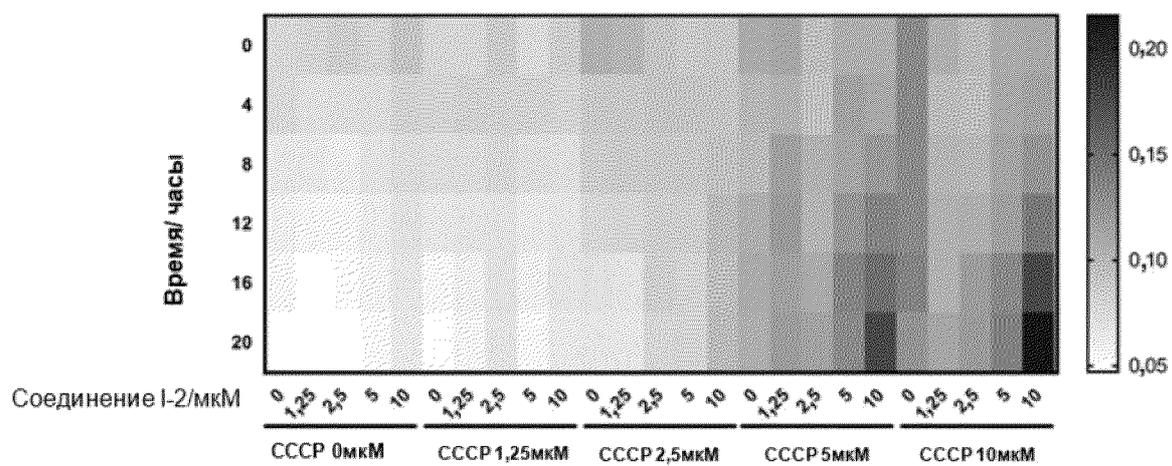
I-43	
I-44	

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-9.

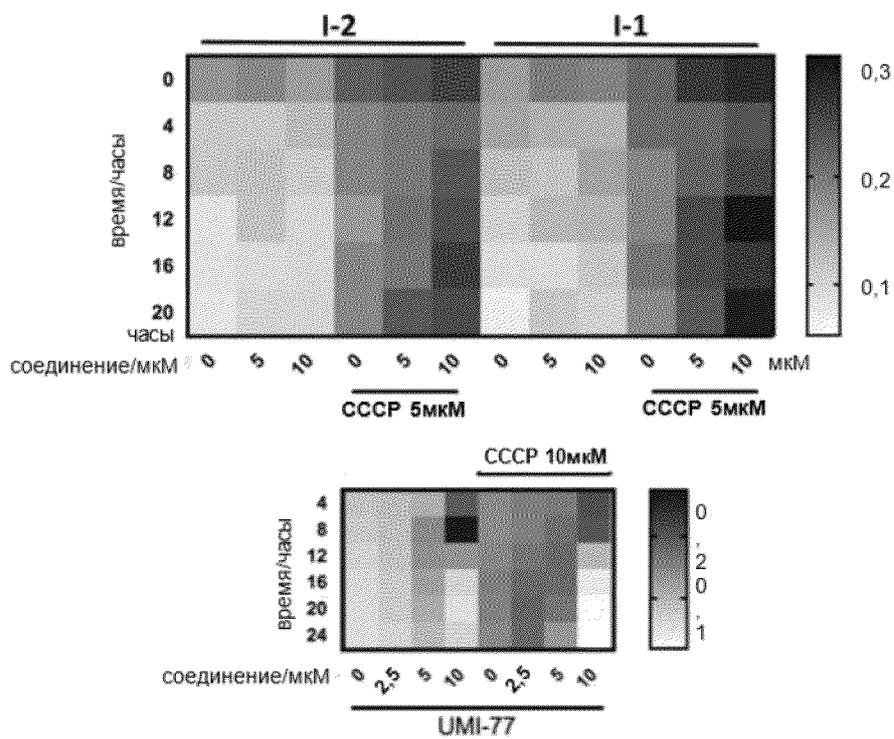
11. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или пролекарства по любому из пп. 1-9, или фармацевтической композиции по п. 10 при получении индуктора митохондрии.

По доверенности

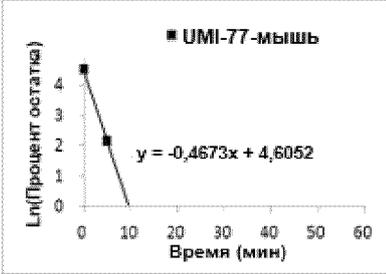
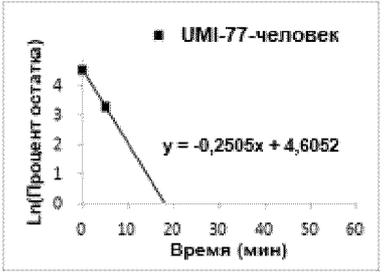
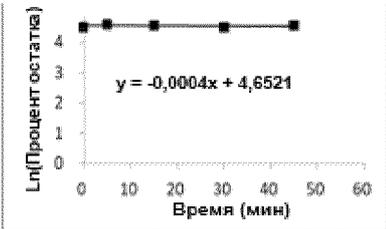
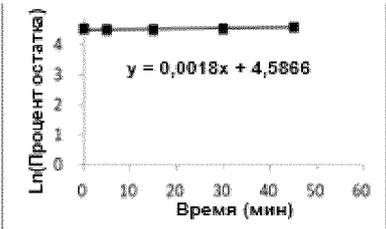
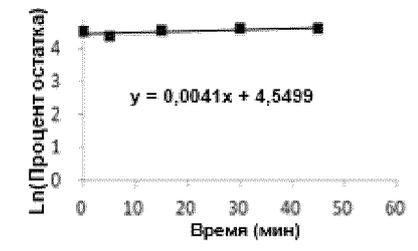
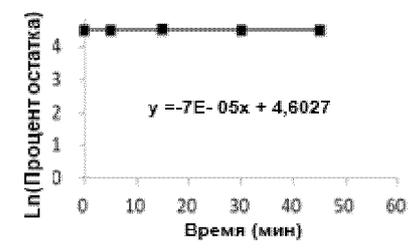
1/8



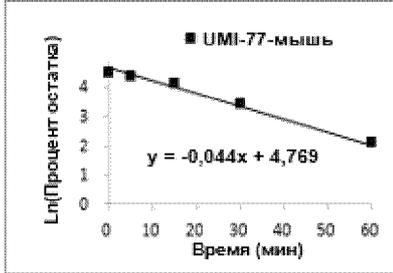
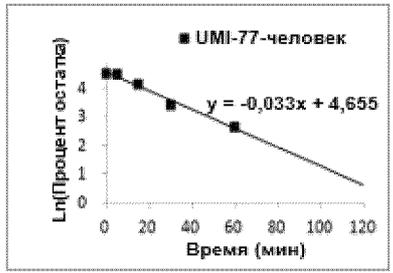
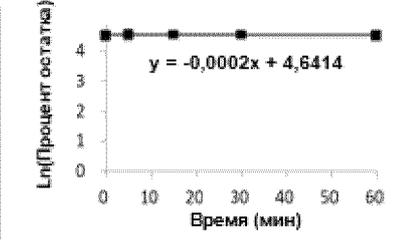
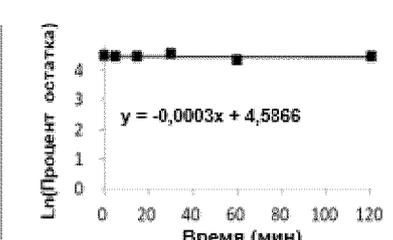
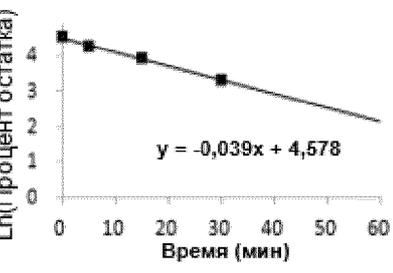
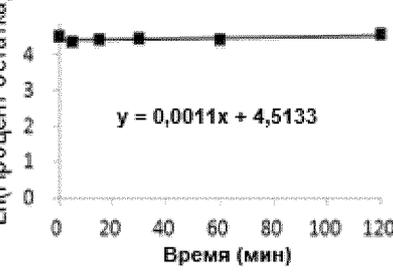
Фиг. 1



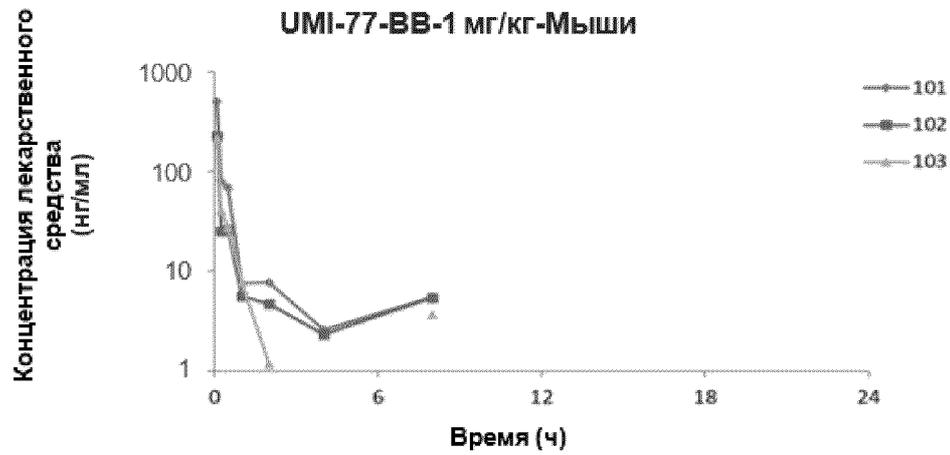
Фиг. 2

Стабильность в микросомах печени (период полураспада $T_{1/2}$ )		
Соединение №	мышь $t_{1/2}$ - МИН	человек $t_{1/2}$ - МИН
UMI-77	 <p>■ UMI-77-мышь</p> <p><math>y = -0,4673x + 4,6052</math></p> <p>1,5</p>	 <p>■ UMI-77-человек</p> <p><math>y = -0,2505x + 4,6052</math></p> <p>2,8</p>
I-2	 <p><math>y = -0,0004x + 4,6521</math></p> <p>&gt;120</p>	 <p><math>y = 0,0018x + 4,5866</math></p> <p>&gt;120</p>
I-1	 <p><math>y = 0,0041x + 4,5499</math></p> <p>&gt;120</p>	 <p><math>y = -7E-05x + 4,6027</math></p> <p>&gt;120</p>

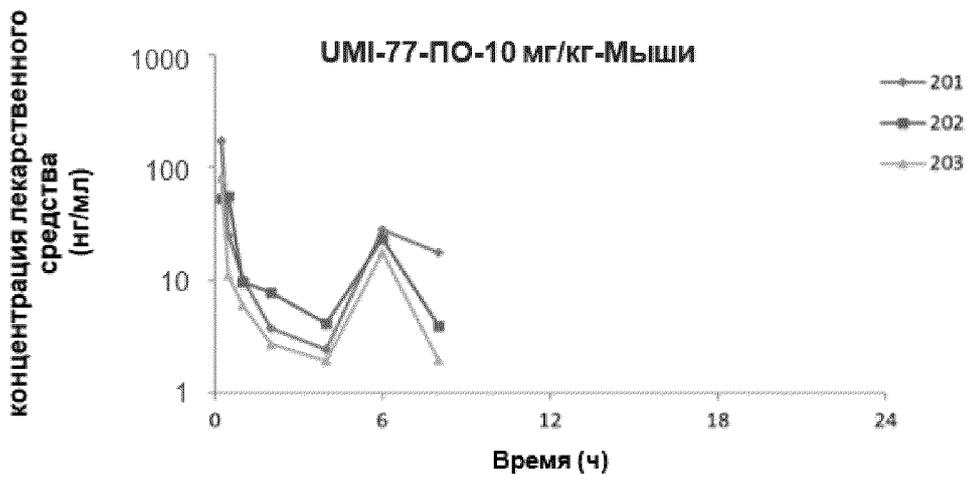
Фиг. 3

Стабильность в плазме (период полураспада $T_{1/2}$ )		
Соединение №	МЫШЬ $t_{1/2}$ - МИН	ЧЕЛОВЕК $t_{1/2}$ - МИН
UMI-77	 <p>■ UMI-77-мышь</p> <p><math>y = -0,044x + 4,769</math></p>	 <p>■ UMI-77-человек</p> <p><math>y = -0,033x + 4,655</math></p>
	15,73	20,97
I-2	 <p><math>y = -0,0002x + 4,6414</math></p>	 <p><math>y = -0,0003x + 4,5866</math></p>
	>120	>120
I-1	 <p><math>y = -0,039x + 4,578</math></p>	 <p><math>y = 0,0011x + 4,5133</math></p>
	17,76	>120

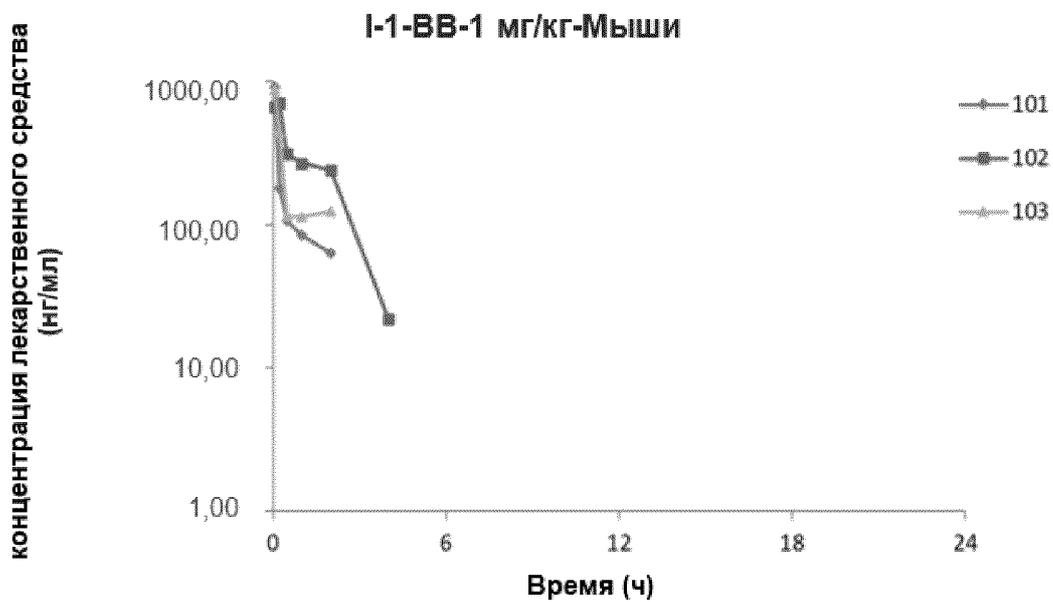
Фиг. 4



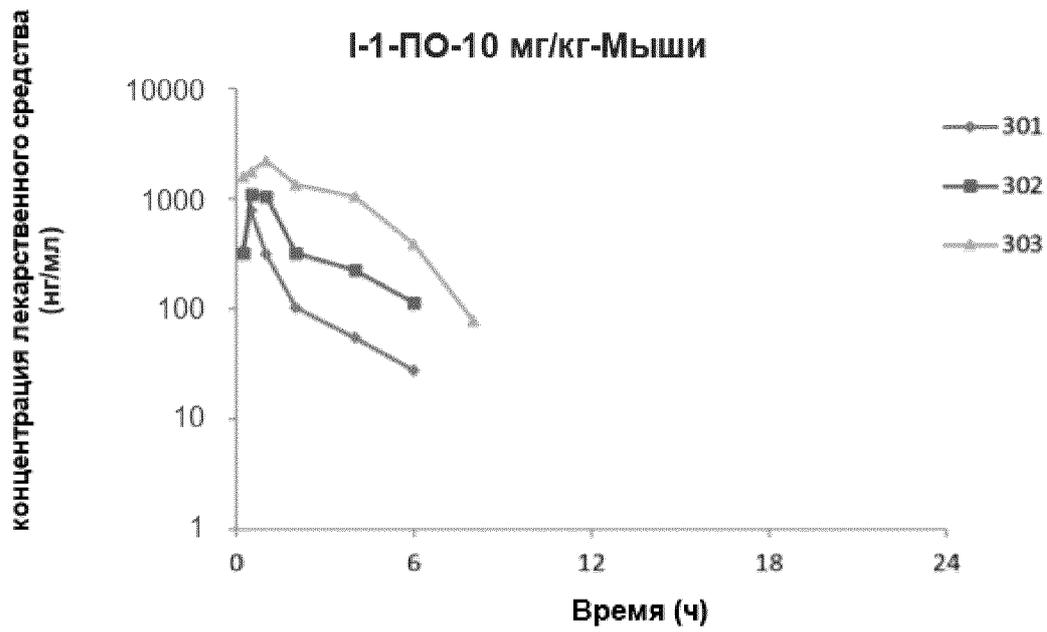
Фиг. 5



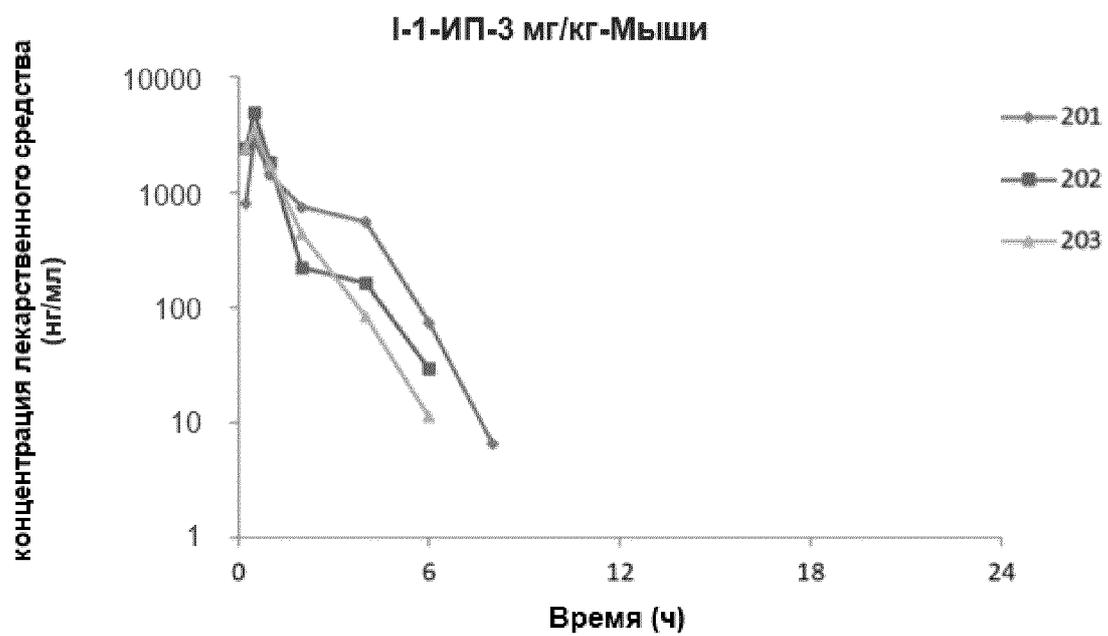
Фиг. 6



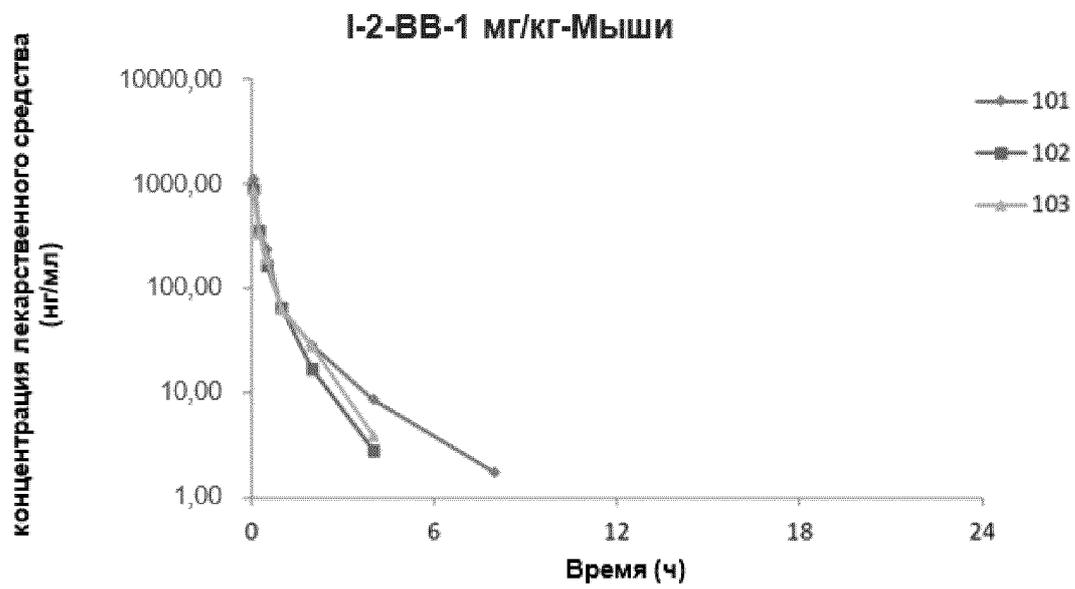
Фиг. 7



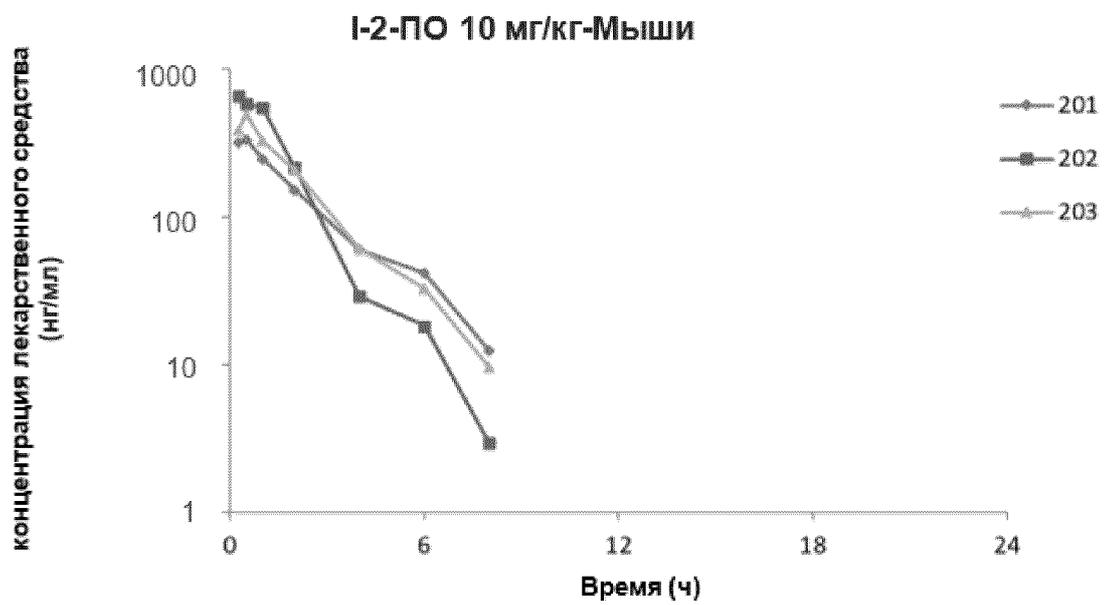
Фиг. 8



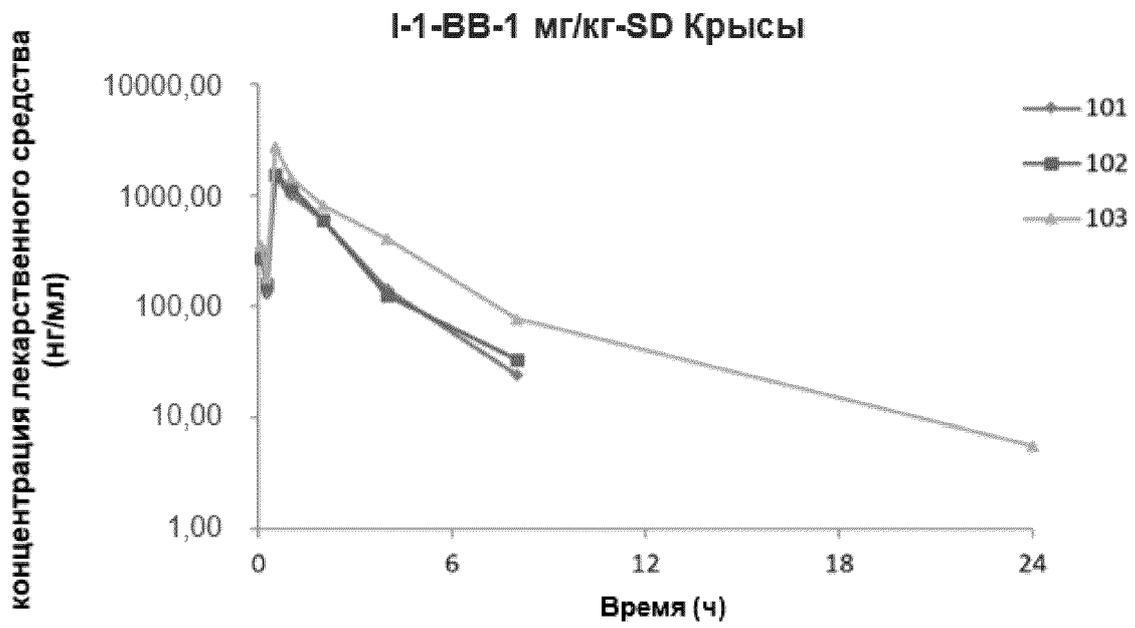
Фиг. 9



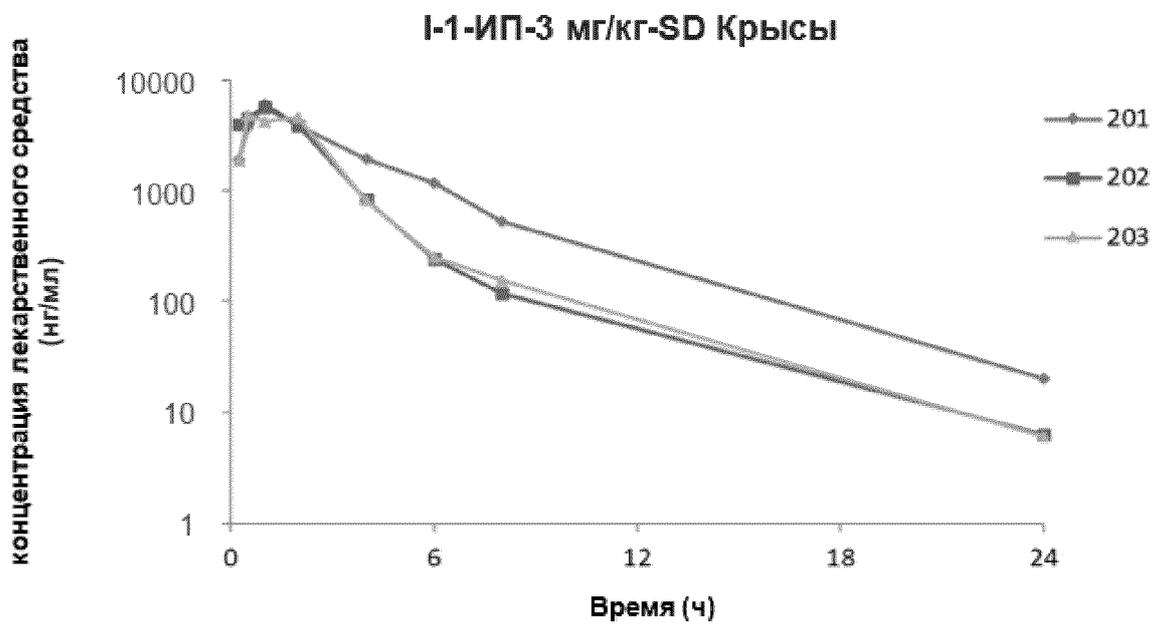
Фиг. 10



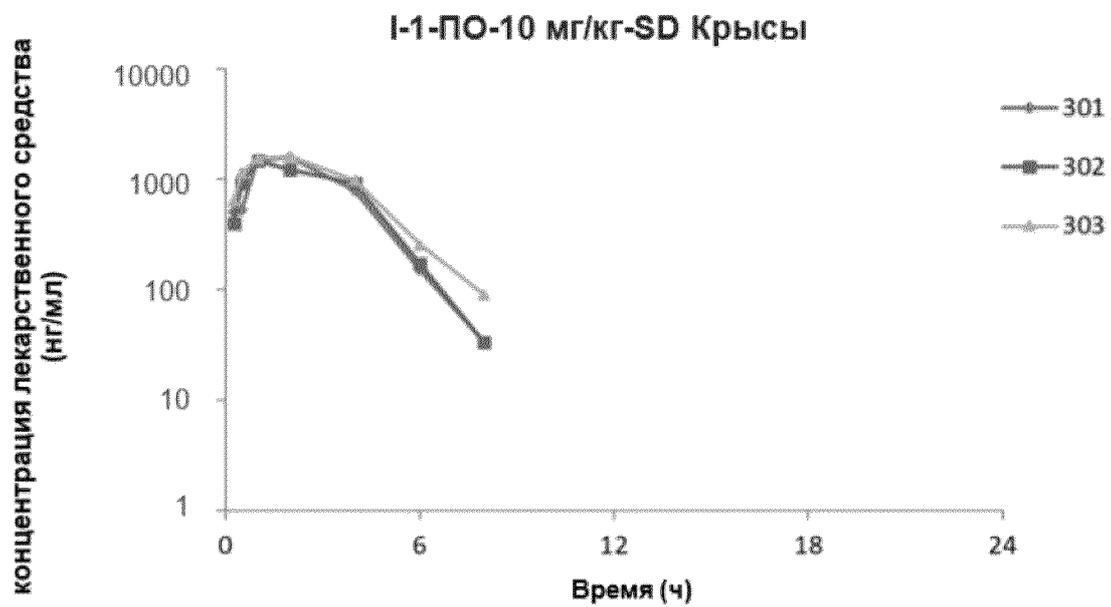
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14