



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128792** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/44 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 05642	(72) Винахідник(и): Фу Цзипін (US), Лоу Янь (US), Хе Іган (US)
(22) Дата подання заявки: 16.04.2020	(73) Володілець (володільці): НІКАНГ ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК., 200 Powder Mill Road, BLDG E500 Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 24.10.2024	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/836,019, 62/946,191	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2018/031680 A1, 15.02.2018 WO 2015/035223 A1, 12.03.2015
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.04.2019, 10.12.2019	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 29.12.2021, Бюл.№ 52	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 23.10.2024, Бюл.№ 43	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2020/028579, 16.04.2020	

(54) ПОХІДНІ ТЕТРАГІДРО-1Н-ЦИКЛОПЕНТА[cd]ІНДЕНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФАКТОРА-2(АЛЬФА), ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ

(57) Реферат:

У даному винаході передбачені певні сполуки на основі тетрагідро-1Н-циклопента[cd]індену, які є інгібіторами фактора 2α (HIF-2α), що індукується гіпоксією, і, отже, є застосовними для лікування захворювань, які піддаються лікуванню за допомогою інгібування HIF-2α. Також передбачені фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи одержання таких сполук.

UA 128792 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка являє собою міжнародну заявку, яка заявляє пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/836019, поданою 18 квітня 2019 р., і за попередньою заявкою на патент США № 62/946191, поданою 10 грудня 2019 р., які у всій своїй повноті включені в даний документ за допомогою посилання.

Галузь техніки винаходу

У даному винаході передбачені певні сполуки на основі тетрагідро-1H-циклопента[cd]індену, які є інгібіторами фактора 2α (HIF-2α), що індукується гіпоксією, і, отже, є застосовними для лікування захворювань, які піддаються лікуванню за допомогою інгібування HIF-2α. Також передбачені фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи одержання таких сполук.

Передумови винаходу

Гіпоксія є важливим регулятором як фізіологічних, так і патологічних процесів, у тому числі різних типів раку, захворювання печінки, такого як неалкогольний стеатогепатит (NASH), запального захворювання, такого як запальне захворювання кишечника (IBD), захворювань легенів, таких як легенева артеріальна гіпертензія (PAH), і порушень навантаження залізом.

Добре відомо, що гіпоксія контролює прогресування раку й асоційована з несприятливим прогнозом для пацієнта, стійкістю до хіміотерапії й променевої терапії. У зв'язку із прогресом протягом останніх декількох десятиліть у дослідженні молекулярних механізмів, що забезпечують клітинну адаптацію до хронічної кисневої недостатності, існує значний інтерес до розробки лікарських засобів, які здатні ефективно блокувати шлях відповіді на гіпоксію в пухлинах. Серед сигнальних модулів, що беруть участь у відповіді на гіпоксію, які були досліджені як терапевтичні мішені для лікування раку, білки HIF-α продовжують викликати інтерес, оскільки вони дають можливість широко пригнічувати наступні ефекти гіпоксії як у пухлині, так і в мікрооточенні пухлини. Таким чином, безпосередньо націлювальні білки HIF-α забезпечують відмінну можливість для атаки пухлин у декількох напрямках (див. Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012).

Фактори, що індукуються гіпоксією (HIF-1α і HIF-2α), являють собою ключові транскрипційні фактори в сигнальному шляху гіпоксії і, отже, слугують як привабливі мішені для терапевтичного впливу. Період напівжиття білків HIF-α суворо регулюється окисним статусом усередині клітини. В умовах нормального вмісту кисню HIF-специфічні пролілгідроксилази (PHD) гідроксильють специфічні залишки проліну в білках HIF, які потім розпізнаються пухлинним супресором фон Гіпеля-Ліндау (VHL). Зв'язування VHL додатково рекрутує комплекс убіквітинлігази E3, який націлюється на білки HIF-α для деградації, опосередкованої протеасомою. У гіпоксичних умовах, коли PHD пригнічуються, оскільки їм потрібен кисень для функціонування, білки HIF-α накопичуються й проникають у ядро для активного контролю експресії генів. Крім того, генетичні мутації гена VHL, які приводять до втрати функції VHL, приводять до постійно активних білків HIF-α, незалежно від рівнів кисню. Після активації ці транскрипційні фактори стимулюють експресію генів, яка в сукупності регулює анаеробний метаболізм, ангиогенез, проліферацію клітин, виживаність клітин, ремоделювання позаклітинного матриксу, гомеостаз pH, метаболізм амінокислот і нуклеотидів і геномну нестабільність.

Як HIF-1α, так і HIF-2α димеризуються з HIF-1β (що також називається як ARNT: ядерний транслокатор рецептора ароматичних вуглеводнів), і димер після цього зв'язується з елементами відповіді на гіпоксію (HRE) у генах-мішенях. Експресія HIF-1β не залежить від рівнів кисню або статусу VHL, таким чином, транскрипційна активність комплексу в першу чергу контролюється доступністю білків HIF-α. HIF-1α і HIF-2α відрізняються своїм розділенням у тканинах, чутливістю до гіпоксії, часом активації й специфічністю генів-мішеней (Hu, et al. Mol. Cell Biol. 23: 9361-9374, 2003 і Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012). Тоді як мРНК HIF-1α експресується повсюдно, експресія мРНК HIF-2α виявляється переважно у фібробластах нирок, гепатоцитах і епітеліальних клітинах просвіту кишечника. Жоден HIF-α не виявляється в нормальній тканині, за винятком HIF-2α, який експресується в макрофагах (див. Talks, et al. Am. J. Pathol. 157: 411-421, 2000). У відповідь на гіпоксію HIF-1α демонструє тимчасову гостру транскрипційну відповідь. На противагу цьому, HIF-2α характеризується більш тривалою транскрипційною відповіддю. Крім того, HIF-2α характеризується більшою транскрипційною активністю, ніж HIF-1α, у помірно гіпоксичних умовах, подібних тим, що зустрічаються у кінці капілярів (див. Holmquist-Menge/bier, et al. Cancer Cell 10: 413-423, 2006). Хоча деякі гени, що регулюються гіпоксією, регулюються як за допомогою HIF-1α, так і за допомогою HIF-2α, певні гени відповідають тільки на специфічний білок HIF-α. Наприклад, лактатдегідрогеназа А (LDHA), фосфогліцераткіназа (PGK) і кіназа піруватдегідрогенази 1 (Pdk1) здебільшого контролюються за

допомогою HIF-1 α , у той час як Oct-4 і еритропоетин (EPO) регулюються винятково за допомогою HIF-2 α .

Як правило, відносні внески білків HIF- α у транскрипцію генів є специфічними щодо як типу клітин, так і захворювання. У дійсності є повідомлення, які підтверджують, що білки HIF- α відіграють суперечливі ролі в пухлиноутворенні. Один приклад являє собою регуляцію HIF- α у відношенні MYC, який являє собою важливий транскрипційний фактор і часто надекспресується у разі видів раку людини. Було показано, що активація HIF-2 α підвищує транскрипційну активність MYC, у той час як HIF-1 α пригнічує активність MYC. У результаті в пухлинах, контрольованих MYC, інгібування HIF-2 α знижує проліферацію, тоді як інгібування HIF-1 α підвищує швидкість росту (див. Gordan, et al. *Cancer Cell* 11: 335-347, 2007 і Koshiji et al. *EMBO J.* 23: 1949-1956, 2004). Отже, потрібна ідентифікація малих молекул, які специфічно пригнічують активність HIF-2 α . Крім того, показано, що HIF-2 α являє собою ключовий регулятор у разі світлоклітинної нирковоклітинної карциноми (ccRCC) з дефіцитом VHL і деяких інших псевдогіпоксичних пухлин, включаючи без обмеження гліобластому, нейробластому, соматостатиноми, лейоміоми/лейоміосаркоми, поліцитемію й анемію тощо. Таким чином, інгібітор HIF-2 α буде забезпечувати терапевтичні переваги з обмеженою токсичністю, на відміну від інгібітору пан-HIF- α .

На додаток до безпосередньої ролі в регуляції генів, що стимулюють ріст, у пухлинних клітинах (наприклад ccRCC), HIF-2 α також опосередковує імуносупресивний ефект гіпоксії в мікрооточенні пухлини. Експресія HIF-2 α була виявлена в клітинах мієлоїдного ряду й накопичення білка HIF-2 α вірогідно виявлене у разі різних видів раку людини (див. Talks KL, et al. *Am J Pathol.* 2000;157(2):411-421). Надекспресія HIF-2 α у пухлино-асоційованих макрофагах (TAM) асоціюється з пухлинами людини високого ступеня злоякісності й корелює з несприятливим прогнозом. Механістично HIF-2 α сприяє поляризації макрофагів до імуносупресивного фенотипу M2 і підсилює міграцію й інвазію пухлино-асоційованих макрофагів (див. Imtiyaz HZ et al. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2699-2714). Крім того, HIF-2 α може опосередковано підсилувати додаткові імуносупресивні сигнальні шляхи (наприклад, аденозину й аргінази тощо) за допомогою модуляції експресії ключових регуляторів передачі сигналу, таких як рецептори аденозину A2B/A2A і аргінази. Ці дані свідчать про те, що HIF-2 α може являти собою потенційну терапевтичну мішень для лікування більш широкого ряду запальних порушень і раку як окремих засіб або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, наприклад засобами імунотерапії.

Внаслідок ролей білків HIF- α у регулюванні фізіологічної відповіді на зміну рівнів кисню, вони були причинно асоційовані з багатьма патологічними процесами, пов'язаними з гіпоксією, на додаток до раку. Запальне захворювання кишечника (IBD) являє собою хронічне рецидивуюче запальне захворювання кишечника. Зазвичай кишечник підтримує динамічні й швидкі коливання парціального тиску внутрішньоклітинного кисню з гіпоксією в кінчиках епітеліальних ворсинок і більш насиченою киснем основою епітеліальних ворсинок. Дисрегуляція епітеліального парціального тиску кисню грає роль у запаленні кишечника й дозволі IBD (див. Shah Y.M., *Molecular and Cellular Pediatrics*, 2016 Dec.; 3(1):1). Незважаючи на те, що HIF-1 α і HIF-2 α здатні зв'язуватися з тими самими канонічними HRE, у множині досліджень було продемонстровано, що HIF-1 α і HIF-2 α регулюють різні підгрупи генів, що приводить до контрастного ефекту в симптомах IBD. HIF-1 α в епітеліальних клітинах кишечника широко відомий як головний захисний фактор за IBD (див. Karhausen J, et al. *J Clin Invest.* 2004; 114(8):1098-1106; Furuta GT, et al. *J Exp Med.* 2001;193(9):1027-1034). Однак активація HIF-2 α сприяє IBD за допомогою множини механізмів, включаючи безпосередню регуляцію ряду прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α , для контролю запалення, і опосередковане порушення цілісності бар'єра кишечника за допомогою підвищення обміну білків щільної сполуки (див. Xue X, et al. *Gastroenterology.* 2013;145(4):831-841; Glover LE, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(49):19820-19825). Отже, за IBD інгібітор HIF-2 α має потенціал до супресії хронічної активації HIF-2 α для обернення прозапальної відповіді й підвищення цілісності кишкового бар'єра.

З ростом епідемії ожиріння й метаболічного синдрому NASH стає частим хронічним захворюванням печінки, і доступні обмежені варіанти терапії. У недавньому дослідженні була продемонстрована позитивна кореляція між передачею сигналу HIF-2 α в кишечнику з індексом маси тіла й гепатотоксичністю, з додатковим дослідженням на тваринних моделях, що підтверджують причинність цієї кореляції (див. Xie C, et al. *Nat Med.* 2017 Nov.;23(11):1298-1308.). Таким чином, націлювальні HIF-2 α кишечника являють собою нову терапевтичну стратегію для NASH.

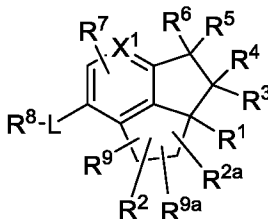
ПАН являє собою загрозливе для життя захворювання з дуже несприятливим прогнозом.

Прогресуюче ремоделювання легеневих судин, що характеризується концентричним стовщенням стінок легеневих артерій і облітерувальними ураженнями інтими, являє собою одну з головних причин підвищення опору легеневих судин (PVR) і тиску в легеневій артерії (PAP) у пацієнтів з РАН (див. Aggarwal S, et al. Compr Physiol. 2013 Jul.; 3(3):1011-34). Нещодавно виявлено, що HIF-2 α сприяє процесу гіпоксичного ремоделювання легеневих судин, зниженню пластичності судинного русла й, в остаточному підсумку РАН, що важко протікає (див. Andrew S., et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 2; 113(31): 8801-8806, Tang H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Feb. 1; 314(2):L256-L275.). У цих дослідженнях було запропоновано нове розуміння ролі легеневого ендотеліального HIF-2 α у регулюванні відповіді легеневих судин на гіпоксію й запропонована настільки необхідна терапевтична стратегія втручання за допомогою націлювання HIF-2 α .

Залізо являє собою важливу живильну речовину, яка необхідна для доставки кисню й слугує як кофактор для багатьох ключових ферментативних і окисно-відновних реакцій. HIF-2 α регулює експресію ключових генів, які сприяють усмоктуванню заліза, яке, коли переривається, приводить до порушень навантаження залізом. Наприклад, при дослідженні мишей, позбавлених HIF-2 α в епітелії кишечника, продемонстровано, що нокаут HIF-2 α приводить до значного зниження рівнів мРНК Dmt1, Dcytb і FPN у дванадцятипалій кишці, усіх важливих генів, що беруть участь у транспорті й усмоктуванні заліза. Що особливо важливо, ці ефекти не компенсувалися HIF-1 α (див. Mastrogiannaki M, et al. J Clin Invest. 2009;119(5):1159-1166). Таким чином, мала молекула, яка націлюється на HIF-2 α , має потенціал поліпшення гомеостазу заліза у пацієнтів з порушеннями усмоктування заліза. Отже, потрібна ідентифікація малих молекул, які пригнічують активність HIF-2 α . Даний винахід задовольняє цю й подібні потреби.

Стислий опис винаходу

У першому аспекті передбачена сполука формули (IA),



(IA),

де

X¹ являє собою CH або N;

R¹ являє собою гідрокси, галоген, аміно, -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OCOR¹⁰, -OCOOR¹¹, -CONR¹²R¹³, -OCHR¹⁴OCOR¹⁵ або -OCHR¹⁴OCOOR^{15a}, де R¹⁰, R¹¹, і R¹⁵, і R^{15a} незалежно являють собою алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, R¹² і R¹³ незалежно являють собою водень, алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, або R¹² і R¹³ разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикліл, і кожний R¹⁴ являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

R² являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, алкеніл або алкініл;

R^{2a} являє собою водень, галоген або дейтерій;

R³ і R⁴ незалежно являють собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксиалкіл або алкоксиалкіл; або

R³ і R⁴ разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен;

R⁵ являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси або алкокси;

R⁶ являє собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл або галоген; або

R⁵ і R⁶ разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, алкілдієніл, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен; за умови, що R⁵ і R⁶, а також R³ і R⁴ разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, не утворюють одночасно оксо, циклоалкілен або необов'язково заміщений 4-6-членний гетероциклілен;

R⁷ являє собою водень, дейтерій, алкіл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

L являє собою зв'язок, S, SO, SO₂, O, CO або NR¹⁶, де R¹⁶ являє собою водень або алкіл;

R⁸ являє собою алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини

гетероцикліалкілу заміщений R^a , R^b , R^c , R^g і R^h , при цьому R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу, і R^g і R^h незалежно вибрані з водню, дейтерію і галогену; та

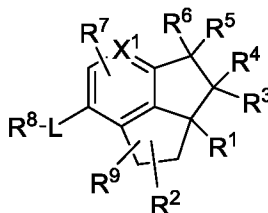
R^9 являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гідрокси, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкілсульфоксид, алкілсульфоніл або гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d , R^e і R^f , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідрокси, галогену і ціано; або

якщо R^9 і R^2 приєднані до одного і того самого атому вуглецю, вони можуть бути об'єднані з утворенням оксо, алкілдієнілу, 3-6-членного циклоалкілену або 4-6-членного гетероциклілену;

R^{9a} являє собою водень, галоген або дейтерій;

її фармацевтично прийнятна сіль.

У першому варіанті здійснення першого аспекту передбачена сполука формули (I):



(I),

де

X^1 являє собою CH або N;

R^1 являє собою гідрокси, галоген, аміно, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ або $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$, де R^{10} , R^{11} , і R^{15} , і R^{15a} незалежно являють собою алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, R^{12} і R^{13} незалежно являють собою водень, алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, або R^{12} і R^{13} разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикліл, і кожний R^{14} являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

R^2 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, алкеніл або алкініл;

R^3 і R^4 незалежно являють собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксиалкіл або алкоксиалкіл; або

R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен;

R^5 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси або алкокси;

R^6 являє собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл або галоген; або

R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен; за умови, що R^5 і R^6 , а також R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, не утворюють одночасно циклоалкілен або необов'язково заміщений 4-6-членний гетероциклілен;

R^7 являє собою водень, дейтерій, алкіл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

L являє собою зв'язок, S, SO, SO_2 , O, CO або NR^{16} , де R^{16} являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини гетероцикліалкілу заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу; і

R^9 являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гідрокси, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкілсульфоксид, алкілсульфоніл або гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d , R^e і R^f , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідрокси, галогену і ціано; або

якщо R^9 і R^2 приєднані до одного і того самого атому вуглецю, вони можуть бути об'єднані з утворенням оксо, алкілдієнілу, 3-6-членного циклоалкілену або 4-6-членного гетероциклілену;

її фармацевтично прийнятна сіль.

У другому аспекті передбачена кристалічна форма 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (сполуки 5), позначена як поліморф, який являє собою форму А, що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки за кутових положень 15,8 і 18,6, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ 2\theta$, як виміряно за допомогою порошкової рентгенівської дифракції із застосуванням (Cu K α) довжини хвилі рентгенівського випромінення, яка становить 1,5418 Å. У першому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки за кутових положень 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ 2\theta$. У другому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки за кутових положень 12,9, 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ 2\theta$. У третьому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки при кутових положеннях 11,4, 12,9, 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ \theta$. У четвертому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки за кутових положень 10,0, 11,4, 12,9, 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $+ 0,2^\circ 2\theta$. У п'ятому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить піки за кутових положень, наведених у таблиці А нижче, при цьому для кутових положень можливе відхилення $+ 0,2^\circ \theta$. У шостому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить щонайменше один пік (у деяких варіантах здійснення щонайменше два піки, щонайменше три піки, щонайменше чотири піки або щонайменше п'ять піків) за кутових положень, наведених у таблиці А нижче, при цьому для кутових положень можливе відхилення $+ 0,2^\circ \theta$.

Кут (2-тета,°)	Значення d (Å)	Інтенсивність, %
9,218	9,58568	6,9
10,052	8,79243	19,5
11,411	7,74819	21,6
12,879	6,86835	21,6
13,651	6,48143	15,2
13,978	6,33061	3,5
15,395	5,7509	3,8
15,846	5,58834	100
16,562	5,3484	9,8
17,395	5,09397	6,7
17,979	4,92982	10,2
18,584	4,77076	25,3
19,594	4,52691	15,3
20,136	4,40626	24,3
20,685	4,29058	4
21,007	4,2255	3,9
21,408	4,14731	13,2
21,715	4,08942	18,5
22,057	4,02673	10,6
22,565	3,93724	5,3
23,769	3,74035	3
24,102	3,68944	4,5
25,044	3,5528	14,7
25,994	3,4251	13,9
26,713	3,33449	3,4
27,163	3,28031	6,4
27,56	3,23386	4,4
27,837	3,20233	3,8
28,188	3,16328	7,3
29,034	3,07303	6,2
29,6	3,01548	9,3

Кут (2-тета, °)	Значення d (Å)	Інтенсивність, %
30,072	2,96922	4,4
30,633	2,91612	3
31,017	2,88094	2,9
31,666	2,82336	3,5
31,892	2,80383	4
32,352	2,76497	5,1
33,619	2,66365	5,4
34,196	2,62001	3,3
34,642	2,58727	4,3
35,39	2,53433	3,2
35,845	2,50315	3,3

У шостому варіанті здійснення другого аспекту поліморф, який являє собою форму А, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, по суті представленою на фіг. 1. Вираз "по суті", застосований щодо шостого варіанта здійснення, передбачає значення 2θ , яке становить $\pm 0,2^\circ$. У сьомому варіанті здійснення іншого аспекту і його варіанті здійснення, який являє собою перший-шостий варіанти здійснення, вказані в них піки характеризуються межею похибки значення 2θ , яке становить $\pm 0,1^\circ$.

У третьому аспекті даний винахід направлений на спосіб лікування захворювання, що піддається лікуванню шляхом інгібування HIF-2 α , у пацієнта, переважно пацієнта, що потребує такого лікування, при цьому спосіб передбачає введення пацієнтові, переважно пацієнтові, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості (i) сполуки формули (IA) або (I) (або за будь-яким з його варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятної солі; або (ii) поліморфу сполуки 5, який являє собою кристалічну форму А, визначеного у другому аспекті вище або будь-якому з його варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення третього аспекту захворювання являє собою рак, такий як рак нирки, гліобластома (див. PNAS 2017, 114, E6137-E6146), нирково-клітинна карцинома, нейробластома, види феохромоцитом та види парагангліоми (див. European Journal of Cancer 2017, 86, 1-4), види соматостатиноми, види гемангіобластоми, гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST), пухлини гіпофіза, види лейоміоми, види лейоміосаркоми, поліцитемія або види раку сітківки ока. В іншому варіанті здійснення захворювання, що не є раком, за яких може бути отримана користь завдяки інгібуванню HIF-2 α , включають хворобу VHL (фон Гіпеля-Ліндау) (див. Oncotarget, 2015, 6, 23036-23037), РАН (гіпертонію легеневої артерії) (див. Mol. Cell. Biol. 2016, 36, 1584-1594), рефлюксний езофагіт (див. Current Opinion in Pharmacology 2017, 37: 93-99), стеатоз печінки (див. Nature Medicine 2017, 23, 1298-1308), NASH, запальне захворювання, таке як запальне захворювання кишечника (див. Nature Reviews gastroenterology & Hepatology 2017, 14, 596), аутоімунне захворювання, таке як реакція "трансплантат проти хазяїна" (див. Blood, 2015, 126, 1865), або перевантаження організму залізом.

У четвертому аспекті даний винахід направлений на фармацевтичну композицію, що містить (i) сполуку формули (IA) або (I) (або за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або (ii) поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Даний винахід направлений на фармацевтичну композицію, одержувану з поліморфу сполуки 5, який являє собою кристалічну форму А, визначеного в другому аспекті вище або будь-якому з його варіантів здійснення, і фармацевтично прийнятної допоміжної речовини.

У п'ятому аспекті даний винахід направлений на (i) сполуку формули (IA) або (I) (або за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або (ii) поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, для застосування як лікарського препарату. В одному варіанті здійснення сполука формули (I) (i за будь-яким з її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятна сіль або поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, є застосовним для лікування одного або декількох захворювань, розкритих у третьому аспекті вище за текстом.

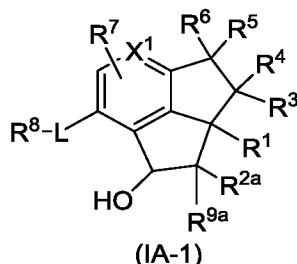
У шостому аспекті передбачене застосування (i) сполуки формули (IA) або (I) або її фармацевтично прийнятної солі (i за будь-яким із їхніх варіантів здійснення, розкритих у даному документі) або (ii) поліморфу сполуки 5, який являє собою форму А, визначеного у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, у виготовленні лікарського

препарату для лікування захворювання в пацієнта, у якого активність HIF2 α обумовлює патологію й/або симптоми захворювання. В одному варіанті здійснення захворювання являє собою одне або декілька із захворювань, розкритих у третьому аспекті вище.

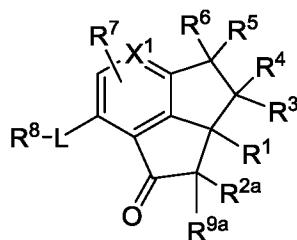
У сьомому аспекті передбачений спосіб інгібування HIF2 α , при цьому спосіб передбачає приведення в контакт HIF2 α зі (i) сполукою формули (IA) або (I) (або за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) її фармацевтично прийнятною сіллю або (ii) поліморфом сполуки 5, який являє собою форму А, визначеним у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, або приведення в контакт HIF2 α з фармацевтичною композицією, яка містить (i) сполуку формули (IA) або (I) (або за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі), або її фармацевтично прийнятну сіль, або (ii) поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У будь-якому з вищевказаних аспектів, які включають лікування раку, існують додаткові варіанти здійснення, що передбачають введення (i) сполуки формули (IA) або (I) або її фармацевтично прийнятної солі (або за будь-яким із їхніх варіантів здійснення, розкритих у даному документі) або (ii) поліморфу сполуки 5, який являє собою форму А, визначеного у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, у комбінації зі щонайменше одним додатковим протираковим засобом, таким як інгібітор EGFR, який являє собою гефітініб, ерлотиніб, афатиніб, ікотиніб, нератиніб, роцилетиніб, цетуксимаб, панітумумаб, залутумумаб, німотузумаб або матузумаб. В іншому варіанті здійснення сполуку формули (IA) або (I) (і за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, вводять у комбінації з інгібітором HER2/неу, що включає лапатиніб, трастузумаб і пертузумаб. В іншому варіанті здійснення сполуку формули (IA) або (I) (і за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, вводять у комбінації з інгібітором PI3k/mTOR, що включає іделалісіб, бупарлісіб, BYL719 і LY3023414. В іншому варіанті здійснення сполуку формули (IA) або (I) (і за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, вводять у комбінації з інгібітором VEGF, таким як бевацизумаб, і/або мультитаргетними інгібіторами тирозинкінази, такими як сорафеніб, сунітиніб, пазопаніб і кабозантиніб. В іншому варіанті здійснення сполуку формули (IA) або (I) (і за будь-яким із її варіантів здійснення, описаних у даному документі) або її фармацевтично прийнятну сіль або поліморф сполуки 5, який являє собою форму А, визначений у другому аспекті вище за текстом або будь-якому з його варіантів здійснення, вводять у комбінації з імунотерапевтичними засобами, такими як інгібітори PD-1 і PD-L1, інгібітори CTLA4, інгібітори IDO, інгібітори TDO, агоністи A2A, агоністи A2B, агоністи STING, агоністи RIG-1, інгібітори Tyro/Axl/Mer, інгібітори глутамінази, інгібітори аргінази, інгібітори CD73, інгібітори CD39, інгібітори TGF- β , IL-2, інтерферон, інгібітори PI3K- γ , інгібітори CSF-1R, агоністи G1TR, агоністи OX40, антагоністи TIM-3, антагоністи LAG-3, види терапії на основі CAR-T і терапевтичні вакцини. У випадку застосування комбінованої терапії засоби можна вводити одночасно або послідовно.

У восьмому аспекті передбачений спосіб одержання сполуки формули (IA), де R⁹ являє собою гідрокси й X¹, R² являє собою водень, R¹, R³-R⁸, L, R^{2a} і R^{9a} є такими, як визначено в першому аспекті вище, тобто формулі (IA-1),



що передбачає обробку сполуки формули (IA), де R² і R⁹ разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, і X¹, R¹, R³-R⁸, L, R^{2a} і R^{9a} є такими, як визначено в першому аспекті, вказаному вище, тобто для формули (IA-2),

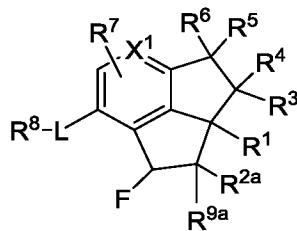


(IA-2)

за допомогою придатного відновлювального засобу.

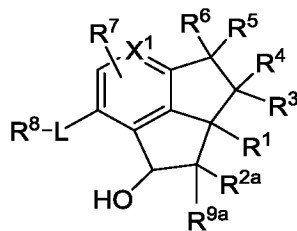
У першому варіанті здійснення восьмого аспекту, у кожній зі сполук формули (IA-1) і (IA-2), X¹ являє собою CH, R¹ являє собою гідрокси, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являють собою фтор, і R⁷, R^{2a} і R^{9a} являють собою водень, L являє собою O, і R⁸ являє собою 5-фторфеніл.

У дев'ятому аспекті наданий спосіб одержання сполуки формули (IA), де R² являє собою водень, R⁹ являє собою фтор, і X¹, R¹, R³-R⁸, L, R^{2a} і R^{9a} є такими, як визначено в першому аспекті вище, тобто для формули (IA-3),



(IA-3)

що передбачає обробку сполуки формули (I), де R² - водень, і R⁹ являє собою гідрокси, і X¹, R¹, R³-R⁸, L, R^{2a} і R^{9a} є такими, як визначено в першому аспекті вище, тобто для формули (IA-1),



(IA-1)

за допомогою придатного фторувального засобу.

У першому варіанті здійснення дев'ятого аспекту, у кожній зі сполук формули (IA-3) і (IA-1), X¹ являє собою CH, R¹ являє собою гідрокси, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являють собою фтор, і R⁷, R^{2a} і R^{9a} являють собою водень, L являє собою O, і R⁸ являє собою 5-фторфеніл.

У дев'ятому аспекті передбачений спосіб одержання поліморфу 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, який являє собою кристалічну форму A, з композиції, що передбачає:

а) приведення в контакт 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу з одним або декількома розчинниками, вибраними із групи, яка складається з н-пентанолу, гептану, метанолу (MeOH), ізопропанолу (IPA), метил-трет-бутилового етеру (MTBE), етилацетату (EtOAc), ізопропілацетату (IPAc), толуолу, ацетону, ацетонітрилу (ACN), 1,4-діоксану та етанолу (EtOH); переважно вибраними з н-пентанолу і гептану; за температури, вибраної зі значень від приблизно кімнатної температури до приблизно 60 °C, переважно за приблизно 50 °C;

б) охолодження суміші до приблизно кімнатної температури й

с) відфільтрування поліморфу 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, який являє собою кристалічну форму A, із суміші.

Короткий опис графічних матеріалів

На фіг. 1 зображена ілюстративна XRPD-дифрактограма поліморфу 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, сполуки 5, який являє собою форму A, викристалізованого з пентанолу й гексану згідно зі способом, описаним у прикладі 25.

Докладний опис винаходу

Визначення

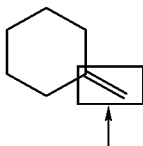
Якщо не вказане інше, наступні терміни, що застосовуються в описі й формулі винаходу, визначені для цілей даної заявки й мають наступні значення.

"Алкіл" означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, бутіл, пентил тощо. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що термін "алкіл" може включати "алкіленові" групи.

"Алкілен" означає лінійний насичений двовалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений насичений двовалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, якщо не вказане інше, наприклад, метилен, етилен, пропілен, 1-метилпропілен, 2-метилпропілен, бутилен, пентилен тощо.

"Алкеніл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від двох до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, що містить подвійний зв'язок, наприклад, пропеніл, бутеніл тощо.

"Алкілдієніл" являє собою алкеніл, визначений вище, який приєднаний через кінцевий двовалентний атом вуглецю. Наприклад, у сполуці нижче:



алкілдієнільна група обведена рамкою, на яку вказує стрілка.

"Галогеналкілдієніл" являє собою алкілдієніл, який заміщений одним або двома атомами галогену, при цьому кожна група є такою, як визначено в даному документі.

"Алкініл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від двох до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, що містить потрійний зв'язок, наприклад, пропініл, бутиніл тощо.

"Алкілтію" означає радикал $-SR$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метилтію, етилтію тощо.

"Алкілсульфоніл" означає радикал $-SO_2R$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо.

"Алкілсульфоксид" означає радикал $-SOR$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метилсульфоксид, етилсульфоксид тощо.

"Аміно" означає $-NH_2$.

"Алкіламіно" означає радикал $-NHR$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно або 2-пропіламіно тощо.

"Аміноалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений $-NR'R''$, де R' і R'' незалежно являють собою водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл або алкілкарбоніл, кожний з яких визначений у даному документі, наприклад, амінометил, аміноетил, метиламінометил тощо.

"Алкокси" означає радикал $-OR$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метокси, етокси, пропокси або 2-пропокси, n -, ізо- або трет-бутокси тощо.

"Алкоксиалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений щонайменше однією алкоксигрупою, такою як одна або дві алкоксигрупи, визначені вище, наприклад, 2-метоксиетил, 1-, 2- або 3-метоксипропіл, 2-етоксиетил тощо.

"Алкоксикарбоніл" означає радикал $-C(O)OR$, де R являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл тощо.

"Алкілкарбоніл" означає радикал $-C(O)R$, де R являє собою алкіл, визначений у даному документі, наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл тощо.

"Арил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний вуглеводневий радикал, що містить від 6 до 10 атомів кільця, наприклад, феніл або нафтил.

"Аралкіл" означає радикал $-(алкілен)-R$, де R являє собою арил, визначений вище, наприклад, бензил, фенетил тощо.

"Біциклічний циклоалкіл" означає конденсований біциклічний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від шести до десяти атомів вуглецю й необов'язково

заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, гідрокси й ціано. Приклади включають без обмеження декалін, октагідро-1H-інден тощо.

"Циклоалкіл" означає моноциклічний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до десяти атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкілдієнілу, галогену, алкокси, гідрокси, ціано, галогеналкілдієнілу й ціаноалкілу. Приклади включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-ціаноциклопроп-1-іл, 1-ціанометилциклопроп-1-іл, 3-фторциклогексил тощо. Циклоалкіл може включати циклоалкілен, визначений у даному документі.

"Циклоалкілалкіл" означає радикал $-(\text{алкілен})-\text{R}$, де R являє собою циклоалкіл, визначений вище, наприклад, циклопропілметил, циклогексилметил тощо.

"Циклоалкілен" означає двовалентний циклоалкіл, визначений вище, якщо не вказане інше.

"Циклоалкеніл" означає моноциклічний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до десяти атомів вуглецю, що містить один подвійний зв'язок або два подвійні зв'язки, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, гідрокси, ціано й ціаноалкілу. Приклади включають без обмеження циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл або циклогексеніл тощо.

"Оксоциклоалкеніл" означає моноциклічний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до десяти атомів вуглецю, що містить один подвійний зв'язок або два подвійні зв'язки й оксогрупу і необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, гідрокси, ціано й ціаноалкілу. Приклади включають без обмеження 3-оксоциклогекс-1-еніл тощо.

"Ціаноалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений ціано, наприклад, ціанометил, ціаноетил тощо.

"Карбокси" означає $-\text{COOH}$.

"Діалкіламіно" означає радикал $-\text{NRR}'$, де R і R' являють собою алкіл, визначений вище, наприклад, диметиламіно, метилетиламіно тощо.

"Дизаміщений аміно" означає радикал $-\text{NRR}'$, де R і R' незалежно являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл або алкілкарбоніл, кожний із яких визначений у даному документі, наприклад, диметиламіно, етилметиламіно, біс-гідроксиетиламіно, біс-метоксиетиламіно, диетиламіноетиламіно тощо.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, переважно фтор або хлор.

"Галогеналкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщений одним або декількома атомами галогену, наприклад одним-п'ятьма атомами галогену, такими як фтор або хлор, у тому числі ті, які заміщені різними галогенами, наприклад, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$,

$-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ тощо. Якщо алкіл заміщений тільки фтором, у даній заявці він може називатися фторалкілом.

"Галогеналкокси" означає радикал $-\text{OR}$, де R являє собою галогеналкіл, визначений вище, наприклад, $-\text{OCF}_3$,

$-\text{OCHF}_2$ тощо. Якщо R являє собою галогеналкіл, де алкіл заміщений тільки фтором, у даній заявці він називається фторалкокси.

"Гідроксиалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений однією або двома гідроксигрупами, за умови, що якщо присутні дві гідроксигрупи, вини обидві не присутні за одного й того самого атому вуглецю. Ілюстративні приклади включають без обмеження гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксибутил, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропіл, переважно 2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксипропіл і 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил.

"Гетероцикліл" означає насичену або ненасичену одновалентну моноциклічну групу, що містить від 4 до 8 атомів кільця, у якій один або два атоми кільця являють собою гетероатом, вибраний з N, O або $\text{S}(\text{O})_n$, де n являє собою ціле число від 0 до 2, при цьому інші атоми кільця являють собою C, якщо не вказане інше. Крім того, один або два атоми вуглецю кільця в гетероциклільному кільці можуть бути необов'язково замінені групою $-\text{CO}-$. Більш конкретно термін "гетероцикліл" включає без обмеження піролідино, піперидино, гомопіперидино, 2-оксопіролідініл, 2-оксопіперидиніл, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл, тіоморфоліно тощо. Якщо гетероциклільне кільце є ненасиченим, воно може містити один або два подвійні

зв'язки в кільці за умови, що кільце не є ароматичним. Якщо гетероциклільна група містить щонайменше один атом азоту, вона в даному документі також називається гетероциклоаміно і являє собою підвид гетероциклільної групи.

"Гетероцикліалкіл" або "гетероциклоалкіл" означає радикал -(алкілен)-R, де R являє собою гетероциклільне кільце, визначене вище, наприклад, тетрагідрофуранілметил, піперазинілметил, морфолінілетил тощо.

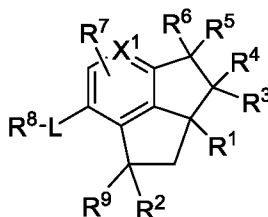
"Гетероциклілен" означає двовалентний гетероцикліл, визначений вище, якщо не вказане інше. Якщо гетероциклілен містить 4, 5 або 6 атомів кільця, він може називатися в даному документі 4- 6-членний гетероциклілен.

"Гетероарил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний радикал, що містить від 5 до 10 атомів кільця, якщо не вказане інше, де один або декілька (в одному варіанті здійснення один, два або три) атомів кільця являють собою гетероатом, вибраний із N, O або S, при цьому інші атоми кільця являють собою вуглець. Ілюстративні приклади включають без обмеження піроліл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, фураніл, індоліл, ізоіндоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазоліл, тетразоліл тощо. Визначені в даному документі терміни "гетероарил" і "арил" є взаємовиключними. Якщо гетероарильне кільце містить 5 або 6 атомів кільця, воно також називається в даному документі 5- або 6-членний гетероарил.

"Гетероарилен" означає двовалентний гетероарильний радикал, визначений вище.

"Гетероаралкіл" означає радикал -(алкілен)-R, де R являє собою гетероарил, визначений вище, наприклад піридинілметил тощо. Якщо гетероарильне кільце в гетероаралкілі містить 5 або 6 атомів кільця, воно також називається в даному документі 5- або 6-членний гетероаралкіл.

Фраза "R² і R⁹ приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R¹" означає, що R² і R⁹ розташовані, як вказано нижче:



Термін "оксо", застосовуваний у даному документі, окремо або в комбінації, стосується =(O).

За необхідності будь-яке визначення в даному документі може застосовуватися в комбінації з будь-яким іншим визначенням для опису складеної структурної групи. Прийнято, що завершальним елементом будь-якого такого визначення є той, який приєднується до початкового фрагмента. Наприклад, складена група "алкоксиалкіл" означає, що алкоксигрупа приєднана до початкової молекули за допомогою алкільної групи.

У даний винахід також включені захищені похідні сполук формули (IA) або (I). Наприклад, якщо сполуки формули (IA) або (I) містять групи, такі як гідрокси, карбокси, тіол, або будь-яку групу, що містить атом(-и) азоту, такі групи можуть бути захищені придатними захисними групами. Вичерпний список придатних захисних груп можна знайти в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Ed., John Wiley & Sons, Inc. (2014), розкриття якої включено в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. Захищені похідні сполук за даним винаходом можна одержувати за допомогою способів, загальновідомих у даній галузі техніки.

У даний винахід також включені поліморфні форми сполук формули (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Поліморфи являють собою різні кристалічні форми сполуки, які відрізняються розташуванням молекул даної сполуки у кристалічній решітці. Отже, одна сполука може бути основою для утворення різних поліморфних форм. Поліморфи сполуки зазвичай характеризуються різними точками плавлення, значеннями розчинності, значеннями щільності й оптичними властивостями. Поліморфні форми сполуки можна розпізнати за допомогою ряду методик, таких як рентгенівська дифрактометрія, IR або раманівська спектроскопія.

"XRPD" означає порошкову рентгенівську дифрактометрію, аналітичну методику, за допомогою якої вимірюють переломлення рентгенівських променів у присутності твердого компонента. Матеріали, які є кристалічними й характеризуються регулярно повторюваним розміщенням атомів, генерують відмітну порошкову дифрактограму.

"Антирозчинник", застосовуваний у даному документі, означає розчинник, у якому сполука формули (IA) або (I) є менш розчинною.

Термін "проліки" стосується сполуки, яка стає більш активною *in vivo*. Деякі сполуки формули (IA) або (I) також можуть існувати у вигляді проліків, як описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Проліки на основі сполук формули (IA) або (I) являють собою структурно модифіковані форми сполуки, які легко піддаються хімічним змінам у фізіологічних умовах із забезпеченням активної сполуки. Проліки часто є застосовними, оскільки в деяких ситуаціях їх може бути легше вводити, ніж сполуку або початковий лікарський засіб. Вони можуть, наприклад, бути біодоступними за перорального введення, тоді як початковий лікарський засіб - ні. У даній галузі техніки відомо широка різноманітність похідних, що являють собою проліки, таких як ті, які залежать від гідролітичного розщеплення або окисної активації проліків. Прикладом проліків без обмеження буде сполука, яка вводиться у вигляді естеру ("проліків"), а потім вона метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, активної речовини. Додаткові приклади включають пептидильні похідні сполуки формули (IA) або (I).

"Фармацевтично прийнятна сіль" сполуки означає сіль, яка є фармацевтично прийнятною і яка має необхідну фармакологічну активність початкової сполуки. Такі солі включають:

солі приєднання кислоти, утворені із застосуванням неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; або утворені із використанням органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксипропансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюконеоптонова кислота, 4,4'-метилен-біс-(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота тощо; або

солі, утворені, коли кислотний протон, що присутній у початковій сполуці, або замінений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, лужноземельним іоном або іоном алюмінію, або утворює координаційний зв'язок з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін тощо. Мається на увазі, що фармацевтично прийнятні солі нетоксичні. Додаткову інформацію про придатні фармацевтично прийнятні солі можна знайти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, яка включена в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

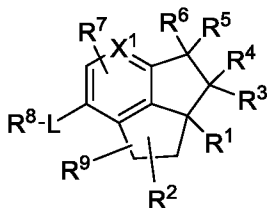
Сполуки формули (IA) або (I) можуть мати асиметричні центри. Сполуки формули (IA) або (I), що містять асиметрично заміщений атом, можна виділяти в оптично активній або рацемічній формах. Окремі стереоізомери сполук можна одержувати методом синтезу з комерційно доступних вихідних матеріалів, які містять хіральні центри, або шляхом одержання сумішей енантіомерних продуктів з наступним розділенням, таким як перетворення на суміш діастереомерів з наступними розділенням або перекристалізацією, хроматографічними методами, прямим розділенням енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках або будь-яким іншим придатним способом, відомим у даній галузі техніки. Усі хіральні, діастереомерні форми, усі суміші хіральних або діастереомерних форм і рацемічні форми знаходяться у межах обсягу даного винаходу, якщо тільки конкретна стереохімія або ізомерна форма не вказана конкретно. Фахівцеві середньої кваліфікації в даній галузі техніки також буде зрозуміло, що якщо сполука позначена як (R)-стереоізомер, вона може містити відповідний (S)-стереоізомер як домішку, і навпаки.

Деякі сполуки формули (IA) або (I) можуть існувати у вигляді таутомерів та/або геометричних ізомерів. Усі можливі таутомери, а також цис- і транс-ізомери у вигляді окремих форм і їх сумішей знаходяться у межах обсягу даного винаходу. Крім того, застосовуваний у даному документі термін "алкіл" включає всі можливі ізомерні форми вказаної алкільної групи, навіть якщо представлено тільки декілька прикладів. Більше того, якщо циклічні групи, такі як арил, гетероарил, гетероцикліл, є заміщеними, вони включають усі позиційні ізомери, навіть якщо представлено тільки декілька прикладів. Більш того, усі гідрати сполуки формул (IA) і (I) знаходяться у межах обсягу даного винаходу.

Сполуки формули (IA) або (I) можуть також містити кількості, що не зустрічаються у природі, ізоотопів за одного або декількох атомів, з яких складаються такі сполуки. Кількості, що не

зустрічаються у природі, ізоотопу можуть бути визначені діапазоном від кількості, що зустрічаються у природі, до кількості, представленої 100 % атома, що розглядається, причому вони відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізоотопно-збагачених атомів. Ілюстративні ізоотопи, які можуть бути включені в сполуку формули (IA) або (I) (і за будь-яким її варіантом здійснення, розкритим в даному документі, включаючи конкретні сполуки), включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору і йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I і ^{125}I відповідно. Ізоотопно-мічені сполуки (наприклад, мічені ^3H і ^{14}C) можна застосовувати в аналізах розподілу сполуки або субстрату в тканинах. Ізоотопи, що являють собою тритій (тобто ^3H) і вуглець-14 (тобто ^{14}C), можна вважати застосовними, завдяки простоті їх одержання і виявлення. Більш того, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може забезпечувати деякі терапевтичні переваги, що виникають внаслідок більшої метаболічної стабільності (наприклад, збільшений період напіввиведення in vivo або знижені вимоги щодо дозування). У деяких варіантах здійснення у сполуках, розкритих у даному документі, у тому числі в таблиці 1 нижче, один або декілька атомів водню замінені на ^2H або ^3H або ж один або декілька атомів вуглецю замінені на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений вуглець. Позитронно-активні ізоотопи, такі як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C і ^{15}F , є застосовними для досліджень за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для вивчення ступеня зайнятості рецептора субстратом. Ізоотопно-мічені сполуки загалом можуть бути отримані шляхом дотримання процедур, аналогічних розкритим на схемах або у прикладах даного документа, а саме, шляхом заміни не міченого ізоотопом реагенту на мічений ізоотопом реагент.

Деякі структури, надані в даному документі, зображено з одним або декількома плаваючими замісниками. Якщо не передбачене інше або інше не ясно з контексту, замісник(-и) може(-уть) бути присутнім(-и) при будь-якому атомі кільця, до якого він(вони) приєднаний(-і), якщо це можливо з хімічної точки зору й дозволяють правила валентності. Наприклад, у структурі



замісник R^7 може замінювати будь-який атом водню в бензофрагменті трициклічного кільця, у тому числі водень CH , якщо X^1 являє собою CH .

"Необов'язково заміщений арил" означає арил, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, гідроксилу, циклоалкілу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідрокси, алкокси, алкілтію, алкілсульфонілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано.

"Необов'язково заміщений гетероарил" означає гетероарил, визначений вище, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкілтію, алкілсульфонілу, гідроксилу, циклоалкілу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідрокси, алкокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і ціано.

"Необов'язково заміщений гетероцикліл" означає гетероцикліл, визначений вище, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкілтію, алкілсульфонілу, гідроксилу, циклоалкілу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідрокси, гідроксиалкілу, алкокси, алкоксиалкілу, аміноалкілу, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано, якщо не вказане інше.

"Необов'язково заміщений гетероциклілен" являє собою двовалентний необов'язково заміщений гетероцикліл, визначений вище.

"Фармацевтично прийнятні носій або допоміжна речовина" означають носій або допоміжну речовину, які є застосовними при одержанні фармацевтичної композиції, яка загалом є безпечною, нетоксичною і не є ні біологічно, ні абияк інакше небажаною, і включають носій або допоміжну речовину, які є прийнятними для застосування у ветеринарії, а також для фармацевтичного застосування щодо людини. "Фармацевтично прийнятні носій/допоміжна речовина", застосовувані в описі й формулі винаходу, включають як одну, так і більше однієї такої допоміжної речовини.

"Спіроциклоалкіл" означає насичене біциклічне кільце, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю кільця, де кільця з'єднані за допомогою тільки одного атома, при цьому з'єднувальний атом також називають спіро-атомом, найчастіше він являє собою четвертинний атом вуглецю ("спіро-вуглець"). Спіроциклоалкільне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, гідрокси й ціано. Ілюстративні

приклади включають без обмеження спіро[3.3]гептан, спіро[3.4]октан, спіро[3.5]нонан, спіро[4.4]нонан (1:2:1:1) тощо.

"Спірогетероцикліл" означає насичене біциклічне кільце, що містить від 6 до 10 атомів кільця, у якому один, два або три атоми кільця являють собою гетероатом, вибраний із N, O або S(O)_n, де n являє собою ціле число від 0 до 2, при цьому інші атоми кільця являють собою C, і кільця з'єднані за допомогою тільки одного атома, причому з'єднувальний атом також називають спіро-атомом, найчастіше він являє собою четвертинний атом вуглецю ("спіро-вуглець"). Спірогетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкілтіо, алкілсульфонілу, гідроксилу, циклоалкілу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідрокси, гідроксиалкілу, алкокси, алкоксиалкілу, аміноалкілу, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано. Ілюстративні приклади включають без обмеження 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.4]октан, 2-азаспіро[3.4]октан, 2-азаспіро[3.5]нонан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан тощо.

Термін "приблизно", застосовуваний у даному документі, призначений для визначення числових значень, які він перетворює, вказуючи таке значення у вигляді змінної в межах припустимої похибки. Якщо на схемі або в таблиці даних не вказана конкретна межа похибки, така як стандартне відхилення для наведеного середнього значення, термін "приблизно" слід розуміти як такий, що означає діапазон, який буде охоплювати значення, що становлять $\pm 10\%$, переважно $\pm 5\%$ від вказаного значення, причому в нього включені саме вказане значення і діапазон.

Фраза "гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d, R^e і R^f, незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідрокси, галогену й ціано" у визначенні R^g у формулі (I) (і подібні фрази, застосовувані для визначення інших груп у формулі (I)) призначена охоплювати гетероарил, який є незаміщеним, і гетероарил, який є заміщеним будь-яким із R^d, R^e і R^f.

Передбачається, що термін "захворювання", застосовуваний у даному документі, загалом є синонімічним термінам "порушення", "синдром" і "стан" (як у випадку медичного стану) і застосовується взаємозамінно з ними, оскільки всі вони відображають ненормальний стан організму людини або тварини або одного з їх органів, нормальне функціонування якого порушене, що супроводжується, як правило, характерними ознаками й симптомами й викликає зниження тривалості або якості життя в людини або тварини.

Термін "комбінована терапія" означає введення двох або більше терапевтичних засобів для лікування захворювання або порушення, описаного в даному винаході. Таке введення охоплює спільне введення даних терапевтичних засобів по суті одночасно, як, наприклад, в одній капсулі, яка містить фіксоване співвідношення активних інгредієнтів, або в декількох, окремих капсулах для кожного активного інгредієнта. Крім того, таке введення також охоплює послідовне застосування кожного типу терапевтичного засобу. У кожному випадку схема лікування буде забезпечувати сприятливі ефекти від комбінації лікарських засобів при лікуванні станів або порушень, описаних у даному документі.

Термін "пацієнт" загалом є синонімічним терміну "суб'єкт" і включає всіх ссавців, у тому числі людей. Приклади пацієнтів включають людей, сільськогосподарських тварин, таких як корови, кози, вівці, свині й кролики, і свійських тварин, таких як собаки, кішки, кролики й коні. Переважно пацієнтом є людина.

"Здійснення лікування" або "лікування" захворювання включає:

(1) попередження захворювання, тобто запобігання розвитку клінічних симптомів захворювання у ссавця, який може бути схильним до захворювання або мати схильність до нього, але ще не має симптомів захворювання або вони в нього не проявляються;

(2) пригнічення захворювання, тобто зупинку або зниження темпів розвитку захворювання або його клінічних симптомів; або

(3) полегшення захворювання, тобто забезпечення ремісії захворювання або його клінічних симптомів.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, якої у разі введення пацієнтові для лікування захворювання достатньо для забезпечення такого лікування захворювання. "Терапевтично ефективна кількість" буде змінюватися залежно від сполуки, захворювання і його важкості, а також віку, ваги, тощо ссавця, що підлягає лікуванню.

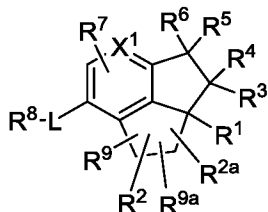
Терміни "інгібування" і "зниження активності" або будь-яка варіація даних термінів відносно HIF-2 α включають будь-яке вимірюване його зменшення або повне інгібування з одержанням необхідного результату. Наприклад, зниження активності HIF-2 α може бути виражене зменшенням активності на приблизно, не більш приблизно або щонайменше приблизно 5 %,

10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більш порівняно з нормальним її значенням або ж може бути виражене будь-яким діапазоном, одержуваним з таких чисел.

Варіанти здійснення

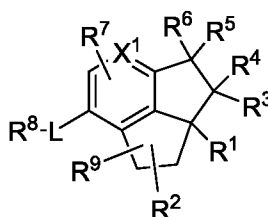
5 У додаткових варіантах здійснення 1-30, викладених нижче, даний винахід включає наступне.

1A. У варіанті здійснення 1A сполука формули (IA),



, є такою, як описано у першому аспекті стислого опису вище за текстом. У підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A R^{2a} і R^{9a} незалежно являють собою водень або дейтерій.

1. У варіанті здійснення 1 сполука формули (I),



, є такою, як описано в першому варіанті здійснення аспекту у стислому описі вище за текстом.

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A сполука формули (IA) або (I) або її фармацевтична сіль є такими, де R¹ являє собою гідрокси.

У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A сполука формули (IA) або (I) або її фармацевтична сіль є такими, де R¹ являє собою аміно або галоген, переважно R¹ являє собою аміно.

У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A сполука формули (IA) або (I) або її фармацевтична сіль є такими, де R¹ являє собою -OCOR¹⁰, -OCOOR¹¹, -CONR¹²R¹³, -OCHR¹⁴OCOR¹⁵ або -OCHR¹⁴OCOOR^{15a}, де R¹⁰, R¹¹, R¹⁵ і R^{15a} є такими, як визначено у стислому описі.

У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A сполука формули (IA) або (I) або її фармацевтична сіль є такими, де R¹ являє собою -OP(O)(OH)₂ або -OCH₂OP(O)(OH)₂.

У п'ятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення, вказаних вище), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R⁶ являє собою галоген, переважно R⁶ являє собою фтор.

У шостому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення, вказаних вище), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R⁶ являє собою алкіл, переважно R⁶ являє собою метил.

У сьомому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R⁶ являє собою водень або дейтерій.

У восьмому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення), сполуки формули (1A) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R⁶ являє собою циклоалкіл, переважно R⁶ являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

У дев'ятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому,

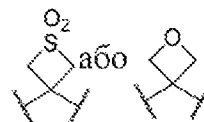
другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому і восьмому підваріантах здійснення, вказаних вище), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^5 являє собою галоген або галогеналкіл, переважно R^5 являє собою дифторметил або трифторметил.

У десятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому і восьмому підваріантах здійснення, вказаних вище), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^5 являє собою алкіл, переважно R^5 являє собою метил або етил.

В одинадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому і восьмому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^5 являє собою водень або алкокси.

У дванадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен, переважно R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілен, циклобутилен або циклопентилен, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору.

У тринадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому, другому, третьому і четвертому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен, переважно R^5 і R^6



разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють

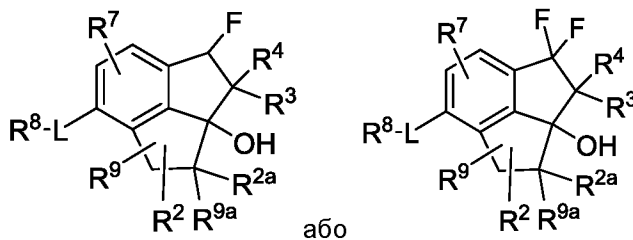
У чотирнадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому-одинадцятому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^3 і R^4 незалежно являють собою галоген.

У п'ятнадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому-одинадцятому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де R^3 являє собою галоген, і R^4 являє собою водень.

У шістнадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому-п'ятнадцятому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де X^1 являє собою CH або CR^7 .

У сімнадцятому підваріанті здійснення варіанта здійснення 1A або 1 або підваріанті здійснення в межах варіанта здійснення 1A і підваріантах здійснення, які містяться в них (тобто першому-п'ятнадцятому підваріантах здійснення), сполуки формули (IA) або (I) або їх фармацевтичні солі є такими, де X^1 являє собою N.

2A. У варіанті здійснення 2A сполука за варіантом здійснення 1A або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa1) або (IIb1),

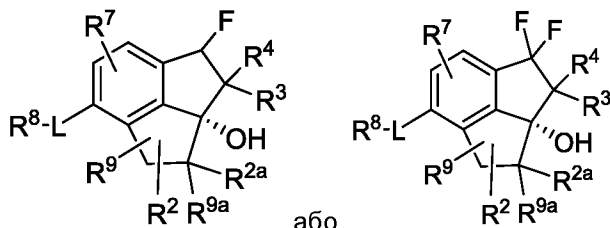


(IIa1) (IIb1).

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2A сполука за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa1). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2A сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою

формули (IIb1).

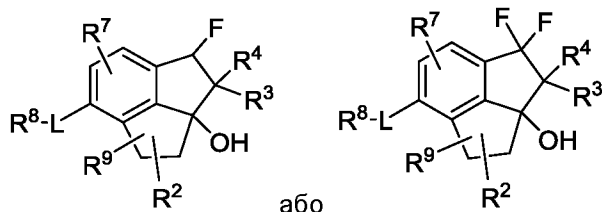
2Aa. У варіанті здійснення 2Aa сполука за варіантом здійснення 1A або підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa1') або (IIb1'),



(IIa1') (IIb1').

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2Aa сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa1'). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2Aa сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIb1').

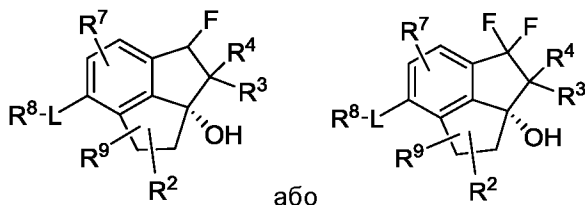
2. У варіанті здійснення 2 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa) або (IIb),



(IIa) (IIb).

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIb).

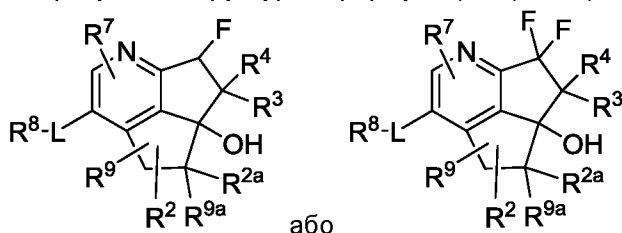
2a. У варіанті здійснення 2a сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa') або (IIb'),



(IIa') (IIb').

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2a сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIa'). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 2a сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIb').

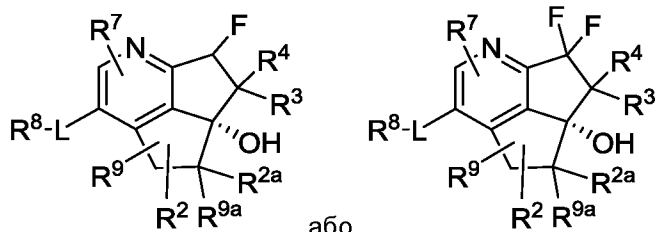
3A. У варіанті здійснення 3A сполука за варіантом здійснення 1A або підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa1) або (IIIb1),



(IIIa1) (IIIb1).

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3A сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa1). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3A сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIb1).

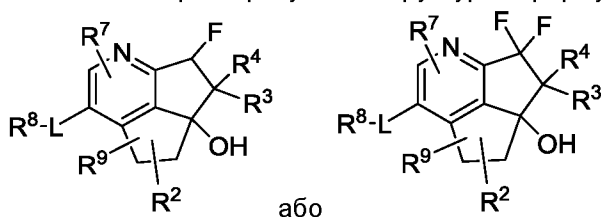
3Аа. У варіанті здійснення 3Аа сполука за варіантом здійснення 1А або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa1') або (IIIb1'),



(IIIa1') (IIIb1').

5 У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3Аа сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa1'). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3Аа сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIb1').

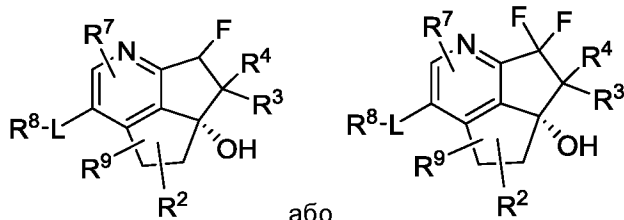
10 3. У варіанті здійснення 3 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa) або (IIIb),



(IIIa) (IIIb).

15 У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3, де сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIb).

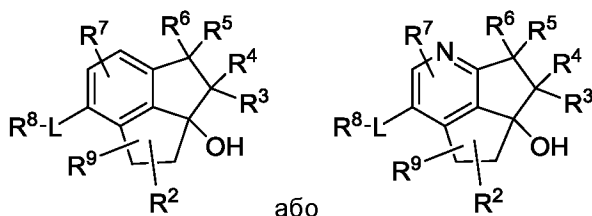
3а. У варіанті здійснення 3а сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa') або (IIIb'),



(IIIa') (IIIb').

20 У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3а сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIa'). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 3а сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IIIb').

25 4. У варіанті здійснення 4 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IVa) або (IVb),

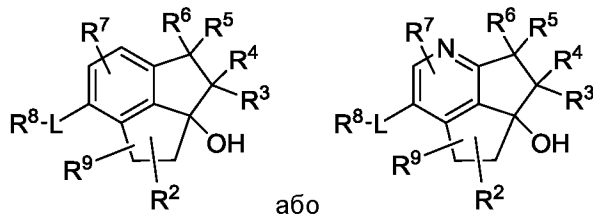


(IVa) (IVb),

30 де R⁵ і R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен, переважно циклопропілен, циклобутилен або цикlopентилен, необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 4 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IVa). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 4 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (IVb).

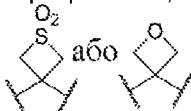
35 5. У варіанті здійснення 5 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично

прийнятна сіль характеризується структурою формули (Va) або (Vb),



(Va) (Vb),

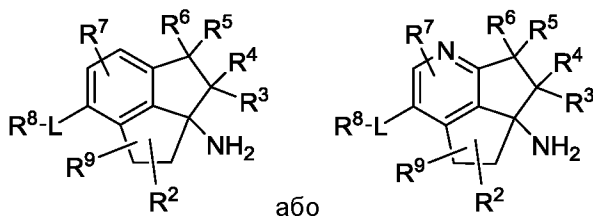
де R⁵ і R⁶ разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний
5 неонов'язково заміщений гетероциклілен, переважно R⁵ і R⁶ разом із атомом вуглецю, до якого



вони приєднані, утворюють

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 5 сполука або її фармацевтично
10 прийнятна сіль характеризується структурою формули (Va). У другому підваріанті здійснення
варіанта здійснення 5 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується
структурою формули (Vb).

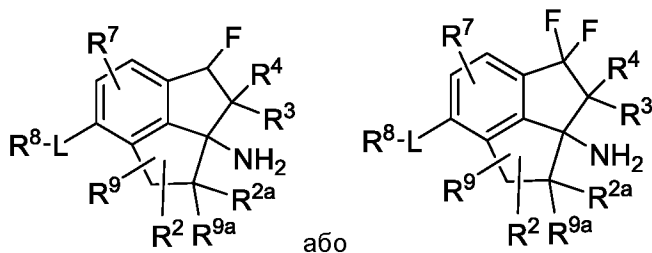
6. У варіанті здійснення 6 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично
прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIa) або (VIb),



(VIa) (VIb),

15 де R⁵ і R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний
циклоалкілен, переважно циклопропілен, циклобутилен або циклопентилінен, неонов'язково
заміщений одним або двома атомами фтору. У першому підваріанті здійснення варіанта
здійснення 6 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою
формули (VIa). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 6 сполука або її
20 фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIb).

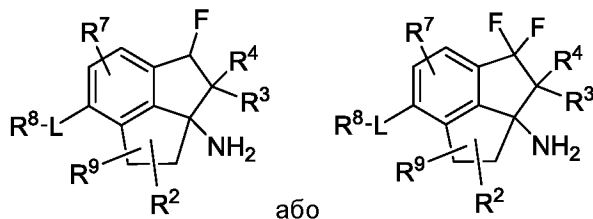
7A. У варіанті здійснення 7A сполука за варіантом здійснення 1A або її фармацевтично
прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIIa1) або (VIIb1),



(VIIa1) (VIIb1).

25 У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 7A сполука або її фармацевтично
прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIIa1). У другому підваріанті здійснення
варіанта здійснення 7A сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується
структурою формули (VIIb1).

30 7. У варіанті здійснення 7 сполука за варіантом здійснення 1 або її фармацевтично
прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIIa) або (VIIb),



(VIIa) (VIIb).

У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 7 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIIa). У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 7 сполука або її фармацевтично прийнятна сіль характеризується структурою формули (VIIb).

8. У варіанті здійснення 8 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-7 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-7), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де один із R^3 і R^4 являє собою галоген, переважно фтор. У першому підваріанті здійснення R^3 являє собою фтор, і R^4 являє собою водень.

9. У варіанті здійснення 9 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-7 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-7), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^3 і R^4 являють собою галоген, переважно R^3 і R^4 являють собою фтор.

10. У варіанті здійснення 10 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-9 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-9), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де L являє собою O, S, SO, SO₂ або NH. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 10 L являє собою O. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 10 L являє собою S. У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 10 L являє собою NH. У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 10 L являє собою SO або SO₂.

11. У варіанті здійснення 11 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини гетероцикліалкілу заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.

12A. У варіанті здійснення 12A сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A, 2A, 2Aa, 3A, 3Aa, 7A і 8-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою феніл, заміщений R^a , R^b , R^c , R^g і R^h , де R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу, і R^g і R^h незалежно вибрані з водню, дейтерію і галогену. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12A R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12A R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, метилу, метокси, гідрокси, хлору, фтору, ціано, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси, і R^g і R^h незалежно являють собою водень або дейтерій. У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12A R^8 являє собою 3-хлор-5-фторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-фтор-5-метоксифеніл, 3-ціано-5-фторфеніл, 3-хлор-5-ціанофеніл, 3-ціано-5-метилфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-метилфеніл, 3-ціанофеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-2-метилфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 3-ціано-5-дифторметилфеніл або 3-ціано-5-фтор-2,4,6-тридейтеріофеніл. У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12A R^{10} являє собою 3-ціано-5-фторфеніл або 3-ціано-5-фтор-2,4,6-тридейтеріофеніл.

12. У варіанті здійснення 12 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 2, 2a, 3, 3a-6 і 7-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2, 2a, 3, 3a-6 і 7-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою феніл, заміщений R^a ,

R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12 R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12 R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, метилу, метокси, гідрокси, хлору, фтору, ціано, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси. У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12 R^8 являє собою 3-хлор-5-фторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-фтор-5-метоксифеніл, 3-ціано-5-фторфеніл, 3-хлор-5-ціанофеніл, 3-ціано-5-метилфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-метилфеніл, 3-ціанофеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-2-метилфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл або 3-ціано-5-дифторметилфеніл. У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 12 R^{10} являє собою 3-ціано-5-фторфеніл.

13. У варіанті здійснення 13 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, ціано, алкілдієнілу, галогеналкілдієнілу і гідрокси. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 13 R^8 являє собою циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил, циклобутилетил, циклопентилметил, циклопентилетил або циклогексилметил, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, ціано і гідрокси. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 13 R^8 являє собою циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил, циклобутилетил, циклопентилметил, циклопентилетил або циклогексилметил, кожний із яких заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з водню, метилу, метокси, ціано і фтору, переважно R^8 являє собою циклопропілметил, 1-ціаноциклопропілметил, циклобутилметил, 2-фторциклопропілметил або 1-ціаноциклобутилметил. У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 13 R^8 являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, ціано і гідрокси. У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 13 R^8 являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з метилу, ціано, метокси і фтору, переважно R^8 являє собою циклобутил, 3-фторциклобутил, 3,3-дифторциклобутил, 3-ціаноциклобутил, 3-фторциклогексил або 3-ціано-3-метилциклобутил.

14. У варіанті здійснення 14 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою гетероарил, заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 14 R^8 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піридин, піридазин, піримідин, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, імідазоліл або піразиніл, кожний із яких заміщений R^a , R^b і R^c , де R^a і R^b незалежно вибрані з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано, і R^c вибраний із водню, алкілу, галогену, галогеналкілу і галогеналкокси. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 14 R^8 являє собою піридин-3-іл, піридин-2-іл, піридазин-3-іл, піридазин-4-іл, піримідин-5-іл, піримідин-2-іл, тієн-2-іл, фуран-2-іл, тiazол-5-іл, оксазол-5-іл, імідазол-5-іл, фуран-3-іл, тієн-3-іл, тiazол-4-іл, піридин-4-іл, оксазол-2-іл, імідазол-2-іл, піридин-2-іл, піразин-2-іл або тiazол-2-іл, кожний із яких заміщений R^a , R^b і R^c , де R^a і R^b незалежно вибрані з водню, метилу, метокси, гідрокси, хлору, фтору, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси, і R^c вибраний із водню, метилу, ціано, хлору, фтору, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси. У третьому підваріанті здійснення варіанта здійснення 14 R^8 являє собою 5-ціанопіридин-3-іл, 5-хлорпіридин-3-іл або 5-фторпіридин-3-іл.

15. У варіанті здійснення 15 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів

здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою біциклічний гетероарил, заміщений R^a , R^b і R^c , де R^a і R^b незалежно
 5 вибрані з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано, і R^c вибраний із водню, алкілу, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу і аміноалкілу.

16. У варіанті здійснення 16 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою гетероцикліл, при цьому гетероцикліл заміщений R^a , R^b і R^c , де R^a і R^b незалежно вибрані з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано, і R^c являє собою водень, алкіл, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси,
 10 гідроксиалкіл, алкоксиалкіл або аміноалкіл. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 18 R^8 являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або оксетаніл, кожний із яких незалежно заміщений R^a і R^b , де R^a і R^b незалежно вибрані з водню, метилу і фтору.

17. У варіанті здійснення 17 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-10 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, або за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-10), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою спірогетероцикліл. В одному варіанті здійснення
 20 спірогетероциклільне кільце містить щонайменше один атом азоту. У другому варіанті здійснення спірогетероциклільне кільце містить щонайменше один атом кисню.

18. У варіанті здійснення 18 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-17 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-17), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^7 являє собою водень, метил, етил, метокси, фтор, трифторметил або
 25 трифторметокси. У першому підваріанті здійснення R^7 являє собою водень.

19. У варіанті здійснення 19 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-18 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-18), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 являє собою водень, фтор, метил або етил. У першому підваріанті здійснення R^2 являє собою водень. У першому підваріанті здійснення R^2 являє собою метил. У третьому
 30 підваріанті здійснення R^2 являє собою фтор.

20. У варіанті здійснення 20 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-19 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в рамках варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-19), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^9 являє собою водень, алкіл, галоген, гідрокси або алкокси. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 20 R^9 являє собою водень, метил, метокси або фтор.

21. У варіанті здійснення 21 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-20 і підваріантів здійснення, які містяться в них (наприклад, за підваріантом здійснення в межах варіанта здійснення 1A, першим-сімнадцятим підваріантами здійснення варіанта здійснення 1A і/або 1 і підваріантами здійснення варіантів здійснення 2A-20), або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 21 R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться
 45 в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

22A. У варіанті здійснення 22A сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A, 2A, 2Aa, 3A, 3Aa, 7A, 8-10, 12A і 13-18 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 , і де R^2 являє собою водень
 50 або дейтерій, і R^9 являє собою водень, метил або фтор.

22B. У варіанті здійснення 22B сполука за варіантом здійснення 22A і підваріантами здійснення, що містяться в ньому, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 являє собою водень або дейтерій, і R^9 являє собою фтор.

22C. У варіанті здійснення 22C сполука за варіантом здійснення 22A і 22B і підваріантами здійснення, що містяться в ньому, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^{2a} і R^{9a}
 60

незалежно являють собою водень, дейтерій або фтор, переважно водень або фтор, більш переважно водень.

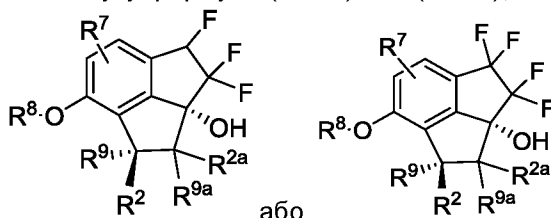
22. У варіанті здійснення 22 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-18 і 22C і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 22 R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

23. У варіанті здійснення 23 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-18 і 22C і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 23 R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілен. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 23 R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

24. У варіанті здійснення 24 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-18 і 22C і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 4-шести-членний гетероциклілен. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 23 R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксетан-4-іл. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 24 R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

25. У варіанті здійснення 25 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A-18 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють алкілдієніл, переважно вінілдієніл. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 22 R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

26. У варіанті здійснення 26 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1A, 2A, 2Aa, 12A, 13-20 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою сполуку формули (VIIIa1) або (VIIIb1),

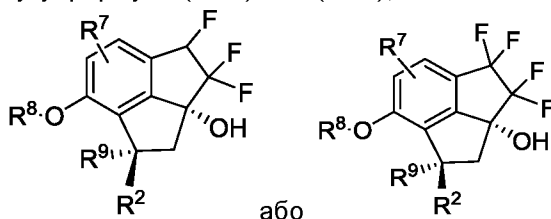


(VIIIa1) (VIIIb1).

В одному варіанті здійснення сполука характеризується формулою (VIIIb1).

27. У варіанті здійснення 27 сполука за варіантом здійснення 26 і підваріантом здійснення, що міститься в ньому, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 являє собою водень або дейтерій, і R^9 являє собою водень, фтор або метил, переважно фтор, і R^{2a} і R^{9a} незалежно являють собою водень, дейтерій або фтор. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 26 R^{2a} і R^{9a} незалежно являють собою водень або дейтерій. У другому підваріанті здійснення варіанта здійснення 26 R^{2a} і R^{9a} незалежно являють собою водень або фтор.

28. У варіанті здійснення 28 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 1, 2, 2a і 12-20 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою сполуку формули (VIIIa) або (VIIIb),



(VIIIa) (VIIIb).

В одному варіанті здійснення сполука характеризується формулою (VIIIb).

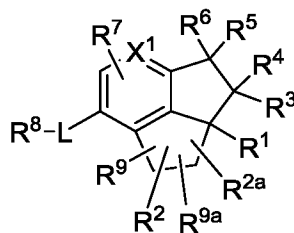
29. У варіанті здійснення 29 сполука за варіантом здійснення 28 і підваріантом здійснення, що міститься в ньому, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 являє собою водень, і R^9 являє собою водень, фтор або метил.

5 30. У варіанті здійснення 30 сполука за будь-яким із варіантів здійснення 26-29 і підваріантом здійснення, що міститься в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^7 являє собою водень, і R^8 являє собою 3-ціано-5-фторфеніл або 3-ціано-5-фтор-2,4,6-тридейтеріофеніл.

10 Зрозуміло, що варіанти здійснення і підваріанти здійснення, вказані вище, включають всі комбінації варіантів здійснення і підваріантів здійснення, перелічених у них. Наприклад, R^9 , перелічені в сьомому підваріанті здійснення варіанта здійснення 20, можуть бути незалежно об'єднані з одним або декількома з варіантів здійснення 1A-30 і/або підваріантів здійснення, які містяться в них.

У додатковому варіанті здійснення 40-99 даний винахід включає наступне.

15 40. Сполука формули (IA),



(IA),

де

X^1 являє собою CH або N;

20 R^1 являє собою гідрокси, галоген, аміно, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-OCONR^{12}R^{13}$, $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ або $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$, де R^{10} , R^{11} , і R^{15} , і R^{15a} незалежно являють собою алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, R^{12} і R^{13} незалежно являють собою водень, алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, або R^{12} і R^{13} разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикліл, і кожний R^{14} являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

25 R^2 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, алкеніл або алкініл;

R^{2a} являє собою водень або дейтерій;

R^3 і R^4 незалежно являють собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксиалкіл або алкоксиалкіл; або

30 R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен;

R^5 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси або алкокси;

R^6 являє собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл або галоген; або

35 R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, алкілдієніл, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен; за умови, що R^5 і R^6 , а також R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, не утворюють одночасно оксо, циклоалкілен або необов'язково заміщений 4-6-членний гетероциклілен;

R^7 являє собою водень, дейтерій, алкіл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

40 L являє собою зв'язок, S, SO, SO₂, O, CO або NR^{16} , де R^{16} являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини гетероциклілалкілу заміщений R^a , R^b , R^c , R^g та/або R^h , при цьому R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу, і R^g і R^h незалежно вибрані з водню, дейтерію і галогену; і

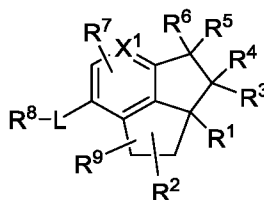
50 R^9 являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гідрокси, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкілсульфоксид, алкілсульфоніл або гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d , R^e і R^f , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідрокси, галогену і ціано; або

якщо R^9 і R^2 приєднані до одного і того самого атому вуглецю, вони можуть бути об'єднані з утворенням оксо, алкілдієнілу, 3-6-членного циклоалкілену або 4-6-членного гетероциклілену;

R^{9a} являє собою водень або дейтерій;

її фармацевтично прийнятна сіль.

41. Сполука формули (I),



(I),

де

X^1 являє собою CH або N;

R^1 являє собою гідрокси, галоген, аміно, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ або $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$, де R^{10} , R^{11} , R^{15} і R^{15a} незалежно являють собою алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, R^{12} і R^{13} незалежно являють собою водень, алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, або R^{12} і R^{13} разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикліл, і кожний R^{14} являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

R^2 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галогеналкіл, алкініл або алкеніл;

R^3 і R^4 незалежно являють собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксиалкіл або алкоксиалкіл; або

R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен;

R^5 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси або алкокси;

R^6 являє собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл або галоген; або

R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен; за умови, що R^5 і R^6 , а також R^3 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, не утворюють одночасно циклоалкілен або необов'язково заміщений 4-6-членний гетероциклілен;

R^7 являє собою водень, дейтерій, алкіл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

L являє собою зв'язок, S, SO, SO_2 , O, CO або NR^{16} , де R^{16} являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою алкіл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини гетероциклілалкілу заміщений R^a , R^b та/або R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкілдієнілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу; і

R^9 являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гідрокси, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкілсульфоксид, або алкілсульфоніл, або гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d , R^e і R^f , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідрокси, галогену і ціано; або

якщо R^9 і R^2 приєднані до одного і того самого атому вуглецю, вони можуть бути об'єднані з утворенням оксо, алкілдієнілу, 3-6-членного циклоалкілену або 4-6-членного гетероциклілену;

її фармацевтично прийнятна сіль.

42. Сполука за варіантом здійснення 40 або 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 і R^4 незалежно являють собою галоген.

43. Сполука за варіантом здійснення 40 або 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою галоген, і R^4 являє собою водень.

44. Сполука за варіантом здійснення 40, 41, 42 або 43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою гідрокси.

45. Сполука за варіантом здійснення 40, 41, 42 або 43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою аміно.

46. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою галоген.

47. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою алкіл, переважно R^6 являє собою метил.

48. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою водень.

5 49. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою циклоалкіл, переважно циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил.

50. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою галоген, переважно фтор.

10 51. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою галогеналкіл, переважно R^5 являє собою дифторметил або трифторметил.

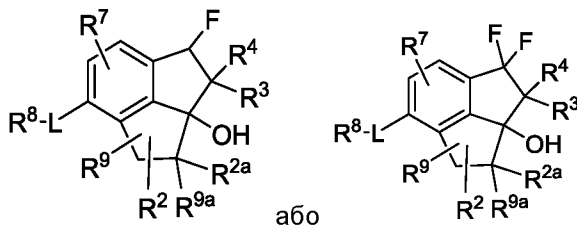
52. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою алкіл, переважно R^5 являє собою метил або етил.

15 53. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою водень або алкокси.

54. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен, переважно циклопропілен, циклобутилен або цикlopентилен, необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору.

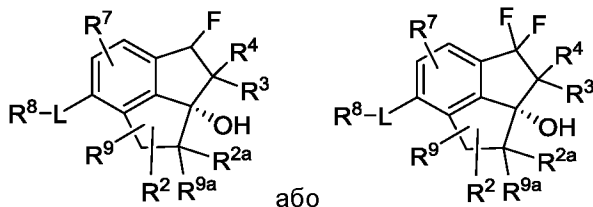
20 55. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X^1 являє собою CR^7 .

56. Сполука за варіантом здійснення 40 або її фармацевтично фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (IIa1) або (IIb1),



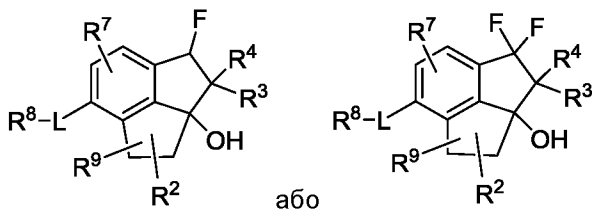
(IIa1) (IIb1).

57. Сполука за варіантом здійснення 40 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (IIa1') або (IIb1'),



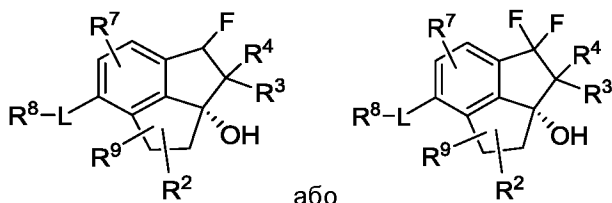
(IIa1') (IIb1').

58. Сполука за варіантом здійснення 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (IIa) або (IIb),

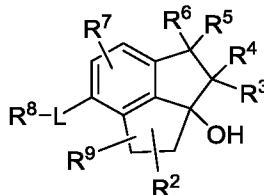


(IIa) (IIb).

59. Сполука за варіантом здійснення 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (IIa') або (IIb'),



60. Сполука за варіантом здійснення 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (IVa),



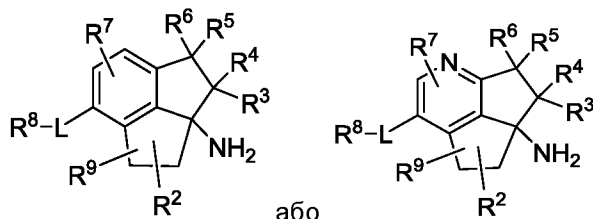
5

(IVa),

де R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен, переважно циклопропілен, циклобутилен або цикlopентилен, необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору.

10

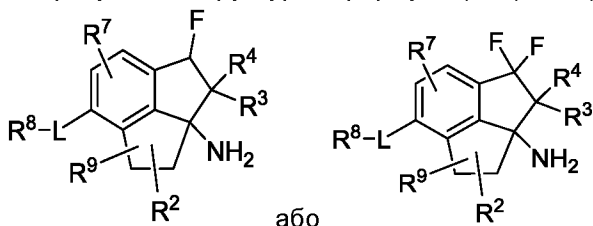
61. Сполука за варіантом здійснення 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (VIa) або (VIb),



де R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен, переважно циклопропілен, циклобутилен або цикlopентилен, необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору.

15

62. Сполука за варіантом здійснення 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (VIIa) або (VIIb),



20

63. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-62 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою фтор.

64. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-42 і 44-62 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 і R^4 являють собою фтор.

25

65. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-64 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L являє собою O, S, SO, SO₂ або NH.

66. Сполука за варіантом здійснення 65 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L являє собою O.

67. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклічний циклоалкіл, оксоциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, спіроциклоалкіл, спірогетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу або гетероцикліл сам по собі або у вигляді частини гетероциклілалкілу заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу,

35

необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.

68. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40, 42-57 і 63-66 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою феніл, заміщений R^a , R^b , R^c , R^g і R^h , при цьому R^a , R^b і R^c незалежно вибрані з водню, дейтерію, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу, і R^g і R^h незалежно вибрані з водню і галогену.

68A. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40, 42-57 і 63-66 і підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^8 являє собою 3-хлор-5-фторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-фтор-5-метоксифеніл, 3-ціано-5-фторфеніл, 3-хлор-5-ціанофеніл, 3-ціано-5-метилфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-метилфеніл, 3-ціанофеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-2-метилфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 3-ціано-5-дифторметилфеніл або 3-ціано-5-фтор-2,4,6-тридейтеріофеніл. У першому підваріанті здійснення варіанта здійснення 68A R^{10} являє собою 3-ціано-5-фторфеніл або 3-ціано-5-фтор-2,4,6-тридейтеріофеніл.

69. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 41-55 і 58-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою феніл, заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.

70. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 41-55 і 58-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою 3-хлор-5-фторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-фтор-5-метоксифеніл, 3-ціано-5-фторфеніл, 3-хлор-5-ціанофеніл, 3-ціано-5-метилфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-метилфеніл, 3-ціанофеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-2-метилфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл або 3-ціано-5-дифторметилфеніл. У четвертому підваріанті здійснення варіанта здійснення 26 R^{10} являє собою 3-ціано-5-фторфеніл.

71. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-66 і за будь-яким із підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожний із яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, галогену, алкокси, ціано і гідрокси.

72. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-66 і за будь-яким із підваріантів здійснення, які містяться в них, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою гетероарил, заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідрокси, галогену, ціано, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.

73. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою 5- або 6-членний гетероарил (наприклад, піридил, піридазиніл, піримідиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, імідазоліл або піразиніл), кожний із яких заміщений R^a , R^b і R^c , при цьому R^a і R^b незалежно вибрані з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси і ціано, і R^c вибраний із водню, алкілу, галогену, галогеналкілу і галогеналкокси.

74. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою піридин-3-іл, піридин-2-іл, піридазин-3-іл, піридазин-4-іл, піримідин-5-іл, піримідин-2-іл, тієн-2-іл, фуран-2-іл, тiazол-5-іл, оксазол-5-іл, імідазол-5-іл, фуран-3-іл, тієн-3-іл, тiazол-4-іл, піридин-4-іл, оксазол-2-іл, імідазол-2-іл, піридин-2-іл, піразин-2-іл або тiazол-2-іл і заміщений R^a , R^b і R^c , при цьому R^a і R^b незалежно вибрані з водню, метилу, метокси, гідрокси, хлору, фтору, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси, і R^c вибраний із водню, метилу, ціано, хлору, фтору, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси.

75. Сполука за варіантом здійснення 74 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою 5-ціанопіридин-3-іл, 5-хлорпіридин-3-іл або 5-фторпіридин-3-іл.

76. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-75 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 являє собою водень, метил, етил, метокси, фтор, трифторметил або трифторметокси, переважно R^7 являє собою водень.

77. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-76 або її фармацевтично прийнятна

сіль, де R^2 являє собою водень, фтор, метил або етил.

78. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-77 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 являє собою водень, алкіл, галоген, гідрокси або алкокси.

79. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-77 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 являє собою водень, метил, метокси або фтор.

80. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-79 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю.

81. Сполука за варіантом здійснення 80 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

82. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-76 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють оксо.

83. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-76 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкілен.

84. Сполука за варіантом здійснення 83 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілен.

85. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-76 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 4-шести-членний гетероциклілен.

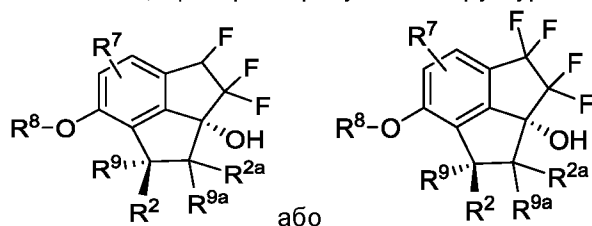
85a. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40-76 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до одного і того самого атому вуглецю і разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють алкілдієніл, переважно вінілдієніл.

86. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 82-85a або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 .

87. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40, 42-57, 63-68A і 71-76 або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 і R^9 приєднані до атому вуглецю кільця, який знаходиться в мета-положенні відносно атому вуглецю кільця, приєданого до R^1 , і де R^2 являє собою водень або дейтерій, і R^9 являє собою водень, метил або фтор.

88. Сполука за варіантом здійснення 87 і підваріантами здійснення, що містяться в ньому, або її фармацевтично прийнятна сіль є такими, де R^2 являє собою водень або дейтерій, і R^9 являє собою фтор.

89. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 40, 65-68A і 71-79 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (VIIIa1) або (VIIIb1),

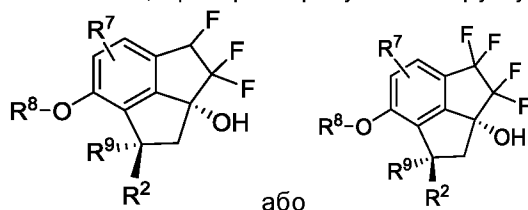


(VIIIa1) (VIIIb1);

переважно структурою формули (VIIIb1).

90. Сполука за варіантом здійснення 89 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} і R^{9a} незалежно являють собою водень або дейтерій, переважно R^{2a} і R^{9a} являють собою водень.

91. Сполука за будь-яким із варіантів здійснення 41, 65-67 і 69-79 або її фармацевтично прийнятна сіль, що характеризуються структурою формули (VIIIa) або (VIIIb),



(VIIIa) (VIIIb).

переважно структурою формули (VIIIb).

92. Сполука за варіантом здійснення 91 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою водень, і R^9 являє собою водень, фтор або метил.

93. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із варіантів здійснення 40-92 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

94. Спосіб інгібування HIF2 α , при цьому спосіб передбачає приведення в контакт HIF2 α зі сполукою за будь-яким із варіантів здійснення 40-92 її фармацевтично прийнятною сіллю або з фармацевтичною композицією за варіантом здійснення 93.

95. Спосіб лікування захворювання, опосередкованого HIF2 α , у пацієнта, при цьому спосіб передбачає введення пацієнту, який визнаний таким, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за будь-яким із варіантів здійснення 40-92 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

96. Спосіб лікування раку у пацієнта, при цьому спосіб передбачає введення пацієнту, який визнаний таким, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за будь-яким із варіантів здійснення 40-92 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

97. Спосіб за варіантом здійснення 96, де сполуку за варіантом здійснення 40-92 або її фармацевтично прийнятну сіль можна необов'язково вводити в комбінації зі щонайменше одним іншим протираковим засобом.

98. Спосіб за варіантом здійснення 96 або 97, де рак являє собою рак нирки або гліобластому.

99. Спосіб за варіантом здійснення 95, де захворювання являє собою NASH, гіпертонію легеневої артерії або запальне захворювання кишечника.

Одержані ілюстративні сполуки за даним винаходом розкриті у таблиці сполук I нижче.

Таблиця I

Сполука №	Структура	Назва
1		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопєнта[cd]їнден-7-їл)окси)бензонїтрил
2		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопєнта[cd]їнден-7-їл)окси)бензонїтрил
3		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дїгїдрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопєнта[cd]їнден-7-їл)окси)бензонїтрил
4		3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пєнたфтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопєнта[cd]їнден-7-їл)окси)бензонїтрил
5		3-фтор-5-(((1S, 2аR)-1,3,3,4,4-пєнたфтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопєнта[cd]їнден-7-їл)окси)бензонїтрил

Таблиця I

Сполука №	Структура	Назва
6		3-фтор-5-(((1R, 2aS)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
7		3-фтор-5-(((1R, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
8		1,3,3,4,4-пентафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2аН-циклопента[cd]інден-2а-ол
9		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідроспіро[циклопента[cd]інден-1,1'-циклопропан]-7-іл)окси)бензонітрил
10		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
11		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
12		3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил

Таблиця І

Сполука №	Структура	Назва
13		3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
14		3-((2а-аміно-1,3,3,4,4-пентафтор-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрил
15		3-фтор-5-((1,1,2а, 3,3,4,4-гептафтор-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
16		3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрил
17		3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрил
18		3-((3,3-дифтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрил
19		3-фтор-5-((1,3,3-трифтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрил

Таблиця I

Сполука №	Структура	Назва
20		3-фтор-5-(((1,2,2,3,3,4,4-гептафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
21		3-фтор-5-(((1S, 2аR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1,2,2-d3)окси)бензонітрил
22		3-фтор-5-(((1S, 2аR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1-d)окси)бензонітрил-2,4,6-d3
23a		(R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
23b		(S)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
24a		3-фтор-5-(((2S, 2аS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил
24b		3-фтор-5-(((2R, 2аS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил

Додаткові ілюстративні сполуки формули (I), які можна одержати, наведені у таблиці II нижче.

Сполука №	Структура	Сполука №	Структура
II-1		II-11	
II-4		II-12	
II-5		II-13	
II-6		II-14	
II-7		II-15	
II-8		II-16	
II-10			

Загальна схема синтезу

Сполуки за даним винаходом можна одержувати за допомогою способів, зображених на схемах реакцій, представлених нижче.

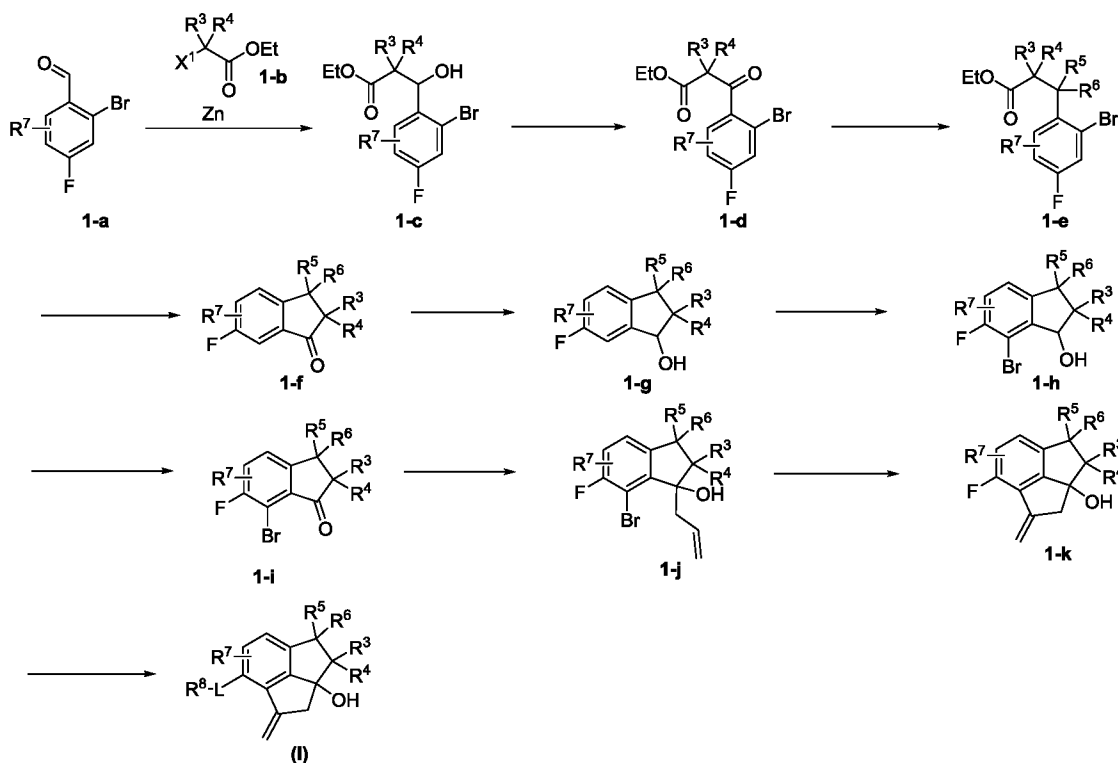
- 5 Початкові матеріали і реагенти, що застосовуються при одержанні таких сполук, або є доступними від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co., (Мілуокі, Вісконсин), Bachem (Торанс, Каліфорнія) або Sigma (Сент-Луїс, Місурі), або їх одержують за допомогою способів, відомих фахівцям у даній галузі, із дотриманням процедур, викладених у джерелах,

таких як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, томи 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, томи 1-5 і доповнення (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, томи 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4-е видання) і Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Такі схеми є всього лише ілюстраціями деяких способів, за допомогою яких можна синтезувати сполуки за даним винаходом, причому можуть бути виконані різні модифікації таких схем, і вони будуть запропоновані фахівцям у даній галузі, які читають дане розкриття. Початкові матеріали і проміжні сполуки, а також кінцеві продукти реакції можна виділяти й очищувати за необхідності із застосуванням традиційних методик, що включають без обмеження фільтрацію, перегонку, кристалізацію, хроматографію тощо. Такі матеріали можна охарактеризувати із застосуванням традиційних засобів, що включають фізичні сталі і спектральні дані.

Якщо не вказано зворотне, реакції, описані в даному документі, проходять за атмосферного тиску і за температури, яка знаходиться в діапазоні від приблизно -78°C до приблизно 150°C , такий як від приблизно 0°C до приблизно 125°C , і додатково такий, як приблизно кімнатна температура (або температура навколишнього середовища), наприклад, яка становить приблизно 20°C .

Сполуки формули (I), де X^1 являє собою CH , R^1 являє собою гідроксил, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 і R^8 є такими, як визначено у стислому описі (або будь-якому з його варіантів здійснення), а також R^9 і R^2 об'єднані з утворенням алкідієнілу, можна одержувати, як проілюстровано й описано на схемі 1 нижче.

Схема 1

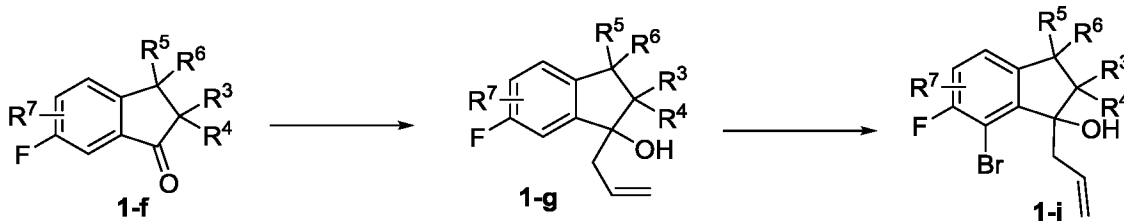


За допомогою реакції Реформатського між альдегідом формули 1-a, де R^7 є таким, як описано у стислому описі, або його групою-попередником, і сполукою формули 1-b, де X^1 являє собою галогенід, і R^3 є таким, як визначено, наприклад, незалежно являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксиалкіл або алкоксиалкіл, опосередкований металевим цинком, одержують сполуку формули 1-c. Сполуки формули 1-a і 1-b є комерційно доступними, або ж їх можна одержувати за допомогою способів, загальновідомих у даній галузі техніки. Наприклад, 2-бром-4-фторбензальдегід, етил-2-бром-2,2-дифторацетат, етил-2-бром-2-метилпропаноат, етил-2-бромпропаноат, етил-2-бромацетат є комерційно доступними. Можна здійснювати окиснення гідроксильної групи в 1-c в окиснювальних умовах, таких як 2-йодоксибензойна кислота (IBX) або TPAP, NMO, з одержанням кетону формули 1-d. Можна функціоналізувати кетогрупу у сполуці формули 1-d з одержанням сполуки формули 1-e, де R^5 і R^6 є такими, як описано у стислому описі, за допомогою способів, загальновідомих у даній галузі техніки. Наприклад, сполуку формули 1-e, де R^5 і R^6 являють собою фтор, можна синтезувати із

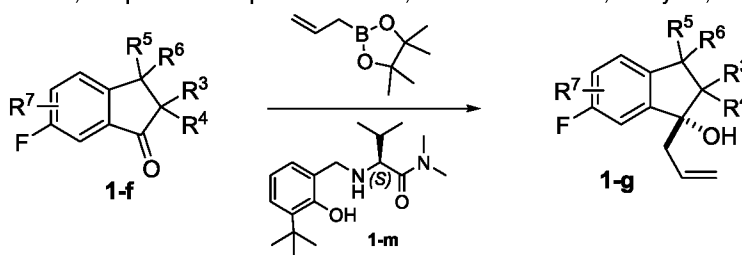
1-d шляхом обробки фторувальним засобом, таким як DAST або SF₄, в умовах, загальновідомих у даній галузі техніки. Циклізації 1-e можна досягти шляхом її обробки за допомогою реагенту на основі алкіллітію, такого як n-BuLi, з одержанням кетону 1-f. Можна здійснювати відновлення карбонільної групи в 1-f за допомогою відновлювальних реагентів, таких як NaBH₄, з одержанням спирту 1-g.

Сполуки формули 1-g можна перетворювати на сполуки формули 1-h шляхом літіювання 1-g з наступною обробкою проміжної сполуки, яка містить літій, за допомогою CBr₄. За допомогою окиснення 1-h окиснювальними реагентами, такими як IBX, одержують кетон формули 1-i. За допомогою додавання реагенту на основі алілметалу, такого як бромід алілмагнію, до сполук формули 1-i одержують сполуки формули 1-j.

Як альтернатива, сполуку формули 1-j можна одержувати з 1-f шляхом додавання реагенту на основі алілметалу, такого як бромід алілмагнію, до сполук формули 1-f, як проілюстровано нижче:



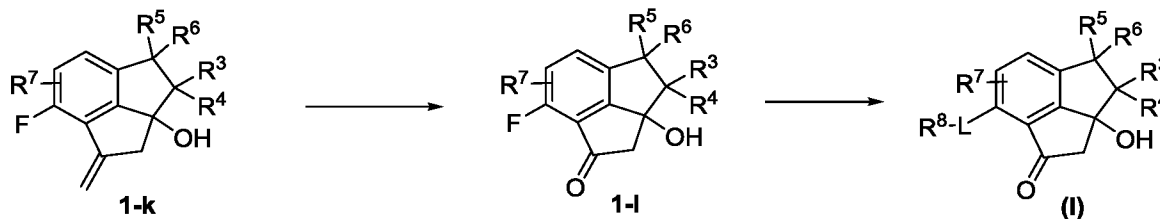
за допомогою літіювання 1-g із застосуванням основ, таких LDA, з наступною обробкою проміжної сполуки, яка містить літій, бромувальним реагентом, таким як CBr₄ або 1,2-дибромтетрафторетан, одержують сполуку формули 1-j. За необхідності, енантіоселективного синтезу сполук формули 1-g можна домогтися шляхом додавання 2-аліл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану до сполук формули 1-f у присутності ліганду, такого як 1-m, і придатної основи, такої як tBuONa, в органічних розчинниках, таких як MeOH, толуол, як зображено нижче:



сполуки формули 1-j можна піддавати циклізації у присутності каталізатора на основі Pd з придатними лігандами, такими як Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ або Pd(PPh₃)₂Cl₂, з одержанням сполук формули 1-k. Фторгрупу у сполуках формули 1-k можна перетворювати у групу формули -L-R⁸, де L і R⁸ є такими, як описано у стислому описі, шляхом обробки сполуки 1-k за допомогою сполуки формули R⁸-LH, де L являє собою N, O або S, і R⁸ визначений у стислому описі, за допомогою способу, загальновідомого у даній галузі техніки. Сполуки формули R⁸-LH є комерційно доступними, або їх можна одержувати за допомогою способів, загальновідомих у даній галузі техніки. Наприклад, 3-фтор-5-гідроксибензонітрил, 3,5-дифторфенол, 3-хлор-5-фторфенол, 3-хлор-5-гідроксибензонітрил, 5-фторпіридин-3-ол, 5-хлорпіридин-3-ол, 5-гідроксинікотинонітрил, 3-фтор-5-меркаптобензонітрил, 3-аміно-5-фторбензонітрил, 3,3-дифторциклобутан-1-ол, 3-аміно-5-фторбензонітрил, 3-фтор-5-меркаптобензонітрил, 3-хлор-5-меркаптобензонітрил, 3-аміно-5-хлорбензонітрил є комерційно доступними.

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою гідроксил, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими, як визначено у стислому описі (або будь-якому із його варіантів здійснення), а також R⁹ і R² об'єднані з утворенням оксо, можна одержувати, як проілюстровано й описано на схемі 2 нижче.

Схема 2

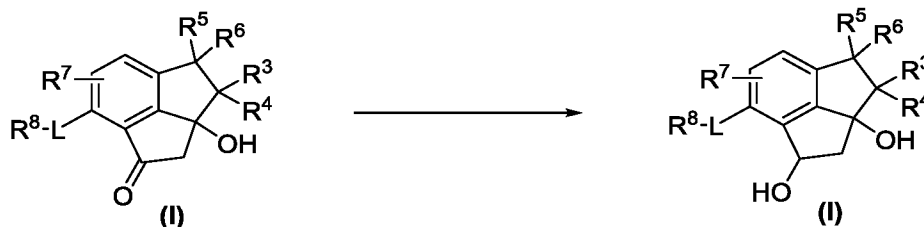


Сполуки формули 1-k можна перетворювати на сполуки формули 1-l шляхом їх обробки за допомогою реагенту для окиснювального розщеплення, такого як гідрат NaIO₄ і RuCl₃, в умовах,

загальновідомих у даній галузі техніки. Фторгрупу у сполуках формули 1-I можна перетворювати на групу формули $-L-R^8$, де L і R^8 є такими, як описано у стислому описі, шляхом обробки сполуки 1-I за допомогою сполуки формули R^8-LH .

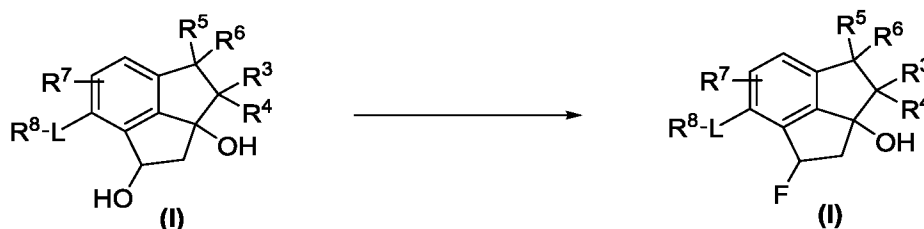
Сполуки формули (I) можна перетворювати на інші сполуки формули (I) за допомогою способів, загальновідомих у даній галузі техніки. Наприклад, сполуки формули (I), де R^1 являє собою гідроксил, R^2 являє собою водень, і R^9 являє собою гідрокси або фтор, можна синтезувати зі сполук формули (I), де R^9 і R^2 об'єднані з утворенням оксо, шляхом здійснення додаткового функціоналізування карбонільної групи, як проілюстровано й описано у способах (i) і (ii) нижче.

Спосіб (i)



Сполука формули (I), де R^1 являє собою гідрокси, R^9 і R^2 об'єднані з утворенням оксо, можна перетворювати на сполуку формули (I), де R^1 являє собою гідрокси, R^9 являє собою гідрокси, шляхом її обробки за допомогою відновлювального реагенту, такого як борогідрид натрію, в умовах, загальновідомих у даній галузі техніки.

Спосіб (ii)



Сполуку формули (I), де R^1 являє собою гідрокси, R^9 являє собою гідрокси, можна перетворювати на сполуку формули (I), де R^1 являє собою гідрокси, R^9 являє собою фтор, шляхом її обробки за допомогою фторувального реагенту, такого як DAST, в умовах загальновідомих у даній галузі техніки.

Застосовність

Сполуки, розкриті в даному документі, є застосовними для лікування захворювань, опосередкованих HIF-2 α , які включають без обмеження різні типи раку, захворювання печінки, таке як неалкогольний стеатогепатит (NASH), запальне захворювання, таке як запальне захворювання кишечника (IBD), захворювання легенів, такі як легенева артеріальна гіпертензія (PAH), і порушення навантаження залізом.

HIF-2 α грає важливу роль в ініціації й прогресуванні багатьох видів раку людини. У багатьох масштабних дослідженнях була продемонстрована вирішальна роль підвищеної активності HIF-2 α у розвитку світлоклітинної нирковоклітинної карциноми (ccRCC) (див. огляд Shen and Kaelin, Seminars in Cancer Biology 23: 18-25, 2013). Аномальна активність HIF-2 α виникає у значній мірі внаслідок втрати функції пухлинного супресору VHL. Відомо, що більше вісімдесяти відсотків ccRCC характеризуються дефектним VHL через делецію, мутацію або порушену посттрансляційну модифікацію. Дефектний VHL приводить до постійно активних білків HIF- α незалежно від рівня кисню. У різних дослідженнях, у яких застосовуються підходи із набуттям функції й втратою функції на мишачих моделях, було продемонстровано, що HIF-2 α являє собою ключовий онкогенний субстрат VHL (див. Kondo, et al. Cancer Cell 1: 237-246, 2002; Kondo, et al. Plos Biology 1: 439-444, 2002; Maranchi, et al. Cancer Cell 1: 247-255, 2002; Zimmer, et al. Mol. Cancer Res 2: 89-95, 2004). Наприклад, нокдаун HIF-2 α у нульових за VHL пухлинах пригнічував пухлиноутворення; у той час як повторне введення VHL і надекспресія HIF-2 α подолали роль VHL, що полягає в супресії пухлини. Більш того, однонуклеотидний поліморфізм в HIF-2 α , асоційований зі стійкістю до PHD-опосередкованої деградації, був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку RCC. На додаток до того, що він слугує як початкова подія, що ініціює ріст пухлини за ccRCC, вісь VHL-HIF-2 α також була залучена у метастазування пухлини за ccRCC за допомогою розташованих нижче CXCR4 і CYTIP (див. Vanharanta et al. Nature Medicine 19: 50-59, 2013; Peter Staller et al. Nature. 2003 Sep. 18; 425(6955):307-11). Зібрані воедино, ці дослідження повністю підтримують потенційну терапевтичну застосовність засобів,

що націлюються на HIF-2 α , для лікування ccRCC.

Дефектний VHL робить пацієнтів схильними не тільки до раку нирки (з 70 % довічним ризиком), але також до гемангіобластом, феохромоцитом, пухлин ендолімфатичного мішка і нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Пухлини, утворені через дефектний VHL, часто контролюються конститутивно активними розташованими нижче білками HIF- α , більшість із яких залежить від активності HIF-2 α (див. Maher, et al. *Eur. J. Hum. Genet.* 19: 617-623, 2011). Як генетичні, так і епігенетичні механізми можуть приводити до втрати функції VHL. Епігенетична інактивація експресії VHL і, таким чином, конститутивна активація білків HIF- α були виявлені за багатьох видів раку, у тому числі RCC, множинної мієломи, ретинобластоми, NSCLC, ендокринних пухлин підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми, гострого мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому й плоскоклітинної карциноми стравоходу (див. огляд в Nguyen, et al. *Arch. Pharm. Res* 36: 252-263, 2013). HIF-2 α також був пов'язаний з видами раку сітківки, надниркова залоза й підшлункової залози через як втрату функції VHL, так і активацію мутацій у HIF-2 α . Нещодавно мутації HIF-2 α із набуттям функції були ідентифіковані за еритроцитозу й парагангліоми з поліцитемією (див. Zhuang, et al. *NEJM* 367: 922-930, 2012; Percy, et al. *NEJM* 358: 162-168, 2008; i Percy, et al. *Am. J. Hematol.* 87: 439-442, 2012). Примітно, що багато з відомих продуктів генів-мішеней HIF-2 α (наприклад, VEGF, PDGF і циклін D1), як було продемонстровано, грають основні ролі за видів раку, розвинених із нирки, печінки, товстої кишки, легені й головного мозку. Таким чином, спрямована на HIF-2 α терапія може бути ефективною за вищезгаданих видів раку, якщо вони контролюються цими сигнальними подіями після активації аномального сигнального шляху HIF-2 α . На додаток до втрати функції VHL і активації мутації HIF-2 α білки HIF- α також часто характеризуються підвищеною експресією у внутрішньопухлинному середовищі швидко зростаючих пухлин внаслідок гіпоксичних умов, що виникають у результаті слабкої васкуляризації у великих пухлинах. Активовані сигнальні шляхи HIF- α , у свою чергу, додатково сприяють виживанню й проліферації пухлинних клітин за допомогою підвищення експресії різних важливих факторів на транскрипційному рівні.

У великій кількості досліджень була продемонстрована кореляція між надекспресією HIF-2 α і несприятливим прогнозом за різних видів раку, у тому числі таких видів раку, як астроцитوما, рак молочної залози, шийки матки, колоректальний рак, гліобластома, гліома, рак голови та шиї, печінки, недрібноклітинний рак легені, меланома, нейробластома, рак яєчника й передміхурової залози, у такий спосіб підтверджуючи потенціал HIF-2 α як терапевтичної мішені в лікуванні цих видів раку (див. огляд в Keith, et al. *Nature Rev. Cancer* 12: 9-22, 2012). Було показано, що HIF-2 α підсилює ріст мутантного за APC колоректального раку за допомогою його регуляції генів, що беруть участь у проліферації, утилізації заліза й запаленні (див. Xue, et al. *Cancer Res* 72: 2285-2293, 2012; i Xue and Shah, *Carcinogenesis* 32: 163-169, 2013). За гепатоцелюлярної карциноми (HCC) нокаун HIF-2 α у доклінічних моделях приводив до інгібування проліферації клітин *in vitro* і росту пухлини *in vivo* за допомогою інгібування експресії VEGF і цикліну D1 (див. He, et al. *Cancer Sci.* 103: 528-534, 2012). За NSCLC приблизно 50 % пацієнтів демонстрували надекспресію білка HIF-2 α , яка сильно корелює з більш високими рівнями експресії VEGF і, що особливо важливо, зниженням загальної виживаності. Цікаво, що HIF-1 α не корелює зі зниженням загальної виживаності в пацієнтів з раком легені, хоча його експресія часто також є підвищеною (див. Giatromanolaki, et al. *Br. J. Cancer* 85: 881-890, 2001). У великих дослідженнях на мишах, сконструйованих як з пухлинами з недеградуєчим HIF-2 α , так і мутантними за KRAS пухлинами, було продемонстроване збільшення маси пухлини й зниження виживаності порівняно з мишами з експресією тільки мутантного KRAS (див. Kim, et al. *J. Clin. Invest.* 119: 2160-2170, 2009). Ці дослідження демонструють, що HIF-2 α сприяє росту пухлини й прогресуванню раку легені, а також негативно корелює із клінічним прогнозом.

Активність HIF-2 α була пов'язана із прогресуванням хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), на додаток до раку легені, у мишачих моделях (див. Kargo, et al. *Cancer Prev. Res.* 5: 1061-1071, 2012). Також було показано, що активність HIF-2 α важлива за видів раку центральної нервової системи (див. Holmquist-Mengelbier, et al. *Cancer Cell* 10: 413-423, 2006 i Li, et al. *Cancer Cell* 15: 501-513, 2009). Нокаун HIF-2 α знижував ріст пухлини в доклінічних дослідженнях на тваринних моделях нейробластоми, навпаки, підвищений рівень HIF-2 α корелював із захворюванням на пізній стадії, несприятливим прогнозом і високими рівнями VEGF, які ймовірно сприяють несприятливому клінічному результату. Подібним чином, більш високий рівень експресії HIF-2 α корелював з низькою виживаністю за гліоми. Експериментально інгібування HIF-2 α у стовбурових клітинах гліоми знижувало проліферацію клітин і виживаність *in vitro*, а також ініціацію пухлини *in vivo*. У той час як HIF-1 α експресується як у попередниках нервових клітин, так і у стовбурових клітинах пухлини головного мозку, HIF-2 α виявляється винятково в останніх. Більш того, виживаність пацієнтів із гліомою корелює з

рівнем HIF-2 α , але не з рівнем HIF-1 α .

Один з розташованих нижче ефекторів HIF-2 α являє собою циклін D, важливий партнер для активації CDK4 і CDK6. Отже, введення інгібітору HIF-2 α з інгібіторами CDK4/6, у тому числі абемациклібу (Verzenio®), палбоциклібу (Ibrance®) і рибоциклібу (Kisqali®), має зумовлювати

зниження експресії цикліну D з підвищенням у такий спосіб антипроліферативних ефектів інгібіторів CDK4/6. Недавнє дослідження (Nicholson et al Sci Signal. 2019 Oct. 1; 12(601)) свідчить про те, що антипроліферативні ефекти інгібування CDK4/6 були синергічними із інгібуванням HIF-2 α в HIF-2 α -залежних VHL-/- клітинах ссRCC.

Променева терапія часто застосовується для приблизно 50 % пацієнтів з раком окремо або в комбінації з іншими видами терапії. Однак мікрооточення, що характеризується гіпоксією, у пухлині довго асоціювали зі стійкістю до променевої терапії. Bhatt і колеги виявили, що зниження рівня HIF-2 α приводить до підвищення чутливості до іонізуючого випромінювання в лініях клітин нирковоклітинної карциноми (див. Bhatt, et al. BJU Int. 102: 358-363, 2008). Крім того, у механістичних дослідженнях Bertout et. al було продемонстровано, що інгібування HIF-2 α підвищує ефективність випромінювання за допомогою підвищення р53-залежного апоптозу (див. Bertout, et al. PNAS 106: 14391-14396, 2009). Таким чином, спрямована на HIF-2 α терапія може поліпшити відповідь на променеву терапію за різних видів раку.

Соматостатинами являють собою нейроендокринні пухлини, що продукують соматостатин, які є рідкими, але часто злоякісними. Було виявлено, що мутації HIF-2 α приводять до порушення конформації пропілгідроксилювального домену (PHD) HIF-2 α , порушуючи в такий спосіб модифікацію PHD, і отже знижують деградацію HIF-2 α , опосередковану VHL (див. Yang, et al. Blood. 121: 2563-2566, 2013). Стабілізований HIF-2 α потім може переміщатися в ядро, викликаючи підвищення експресії генів, пов'язаних з гіпоксією, для сприяння розвитку соматостатинами. Таким чином, інгібітор HIF-2 α буде забезпечувати альтернативний підхід до лікування соматостатинами.

Поліцитемія являє собою гематологічне порушення, що характеризується підвищеним гематокритом (об'ємний відсоток червоних кров'яних клітин у крові), також відомий як еритроцитоз. Мутації в HIF-2 α із набуттям функції асоційовані з аутосомно-домінантним еритроцитозом (див. Percy, et al. N. Engl. J. Med. 358: 162-8, 2008 і Wilson et al. Case Rep Hematol. 6373706, 2016). Крім того, було виявлено, що мутації в PHD HIF-2 α , які відповідають за передачу сигналу HIF-2 α для убиквітинування й деградації за допомогою VHL, також викликають поліцитемію. Таким чином, інгібування HIF-2 α , яке стабілізується за допомогою мутацій HIF-2 α із набуттям функції, або мутацій в PHD, VHL із втратою функції, за допомогою інгібітору HIF-2 α , повинне бути здатне пригнічувати розташовані нижче гени HIF-2 α , такі як EPO, і в такий спосіб знизити гематокрит за поліцитемією.

Феохромоцитомі й парагангліомі (PPGL) являють собою рідкі нейроендокринні пухлини, які часто розвиваються на тлі сприяючих генетичних мутацій, у тому числі мутацій в VHL або PHD2 із втратою функції або активувальних мутацій HIF-2 α , усі з яких приводять до високого рівня експресії білка HIF-2 α і надалі розташованих нижче генів для стимуляції онкогенного прогресування (див. Dahia, Nat Rev Cancer. 14:108-19, 2014). Крім того, гетерозиготні мутації в генах зародкового типу, що кодують субодиниці сукцинатдегідрогенази (SDH) і білок, що являє собою фактор 2 складання комплексу SDH (SDHAF2), були описані в пацієнтів зі спадковою феохромоцитомою і парагангліомою (PPGL). Ці мутації можуть привести до накопичення сукцинату, який у свою чергу викликає інгібування пропілгідроксилаз, що важливо для опосередкування убиквітинування/деградації білків HIF за допомогою комплексу VHL. Часто виявляється, що аденома гіпофіза співіснує з PPGL. Таким чином, інгібування HIF-2 α повинне бути застосовним для лікування як PPGL, так і пухлин гіпофіза. Мутації субодиниць сукцинатдегідрогенази також були асоційовані зі стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту (GIST), у такий спосіб підтримуючи дослідження інгібітору HIF-2 α для лікування GIST (див. Janeway, et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 108: 314-318, 2011).

Мутації фумаратгідратази (FH) із втратою функції роблять пацієнтів схильними до аутосомно-домінантного синдрому лейоміоматозу як шкіри, так і матки. Було висунуто припущення, що активація білків HIF сприяє розвитку пухлини, асоційованої з FH, шляхом активації сигнальних шляхів гіпоксії. (див. O'Flaherty, et al. Hum Mol Genet. 19: 3844-3851, 2010 і Wei, et al. J Med Genet. 43:18-27, 2006). Крім того, високий рівень експресії HIF-2 α виявляється за лейоміосарком, рідких новоутворень гладком'язового походження (див. Mayer, et al. Cancer Res. 68: 4719, 2008). Таким чином, інгібування HIF-2 α може бути сприятливим у лікуванні як лейоміом, так і лейоміосарком.

Капілярні гемангіобластоми сітківки можуть являти собою очні прояви захворювань, пов'язаних з VHL, викликаних втратою пухлинного супресору VHL. Підвищення експресії HIF-2 α

за втрати VHL було виявлено в пацієнтів з гемангіобластомою сітківки й, як вказано, сприяло агресивному протіканню гемангіобластом сітківки, приводячи до стійкості до множини засобів терапії проти VEGF і променевої терапії (див. Wang, et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 252:1319-1327, 2014). Більш того, неконтрольований ріст кровоносних судин являє собою

5 центральний патологічний компонент багатьох порушень, що викликають сліпоту в людей, у тому числі діабетичної ретинопатії, вікової макулярної дегенерації, глаукоми і ретинопатії недоношених. Загибель нервових клітин і втрата зору, що спостерігаються за цих захворювань, часто викликаних аберантними проникними судинами, приводять до патологічної

10 неоваскуляризації (див. Krock, et al. Genes Cancer. 2: 1117-1133, 2011). Враховуючи причинну роль HIF у неоваскуляризації, інгібітор HIF-2 α може характеризуватися потенційною корисністю в лікуванні різних захворювань, що викликають сліпоту. Фактично, системне зниження експресії HIF-2 α з гіпоморфним алелем HIF-2 α викликало помітне зниження неоваскуляризації сітківки, яке супроводжувалося дефектами експресії EPO (див. Morita, et al. EMBO J. 22: 1134-46, 2003).

На додаток до безпосередньої ролі в стимуляції ініціації, прогресування й метастазування

15 пухлинних клітин (наприклад, ccRCC) HIF-2 α також опосередковано сприяє пухлиноутворенню за допомогою посилення імундепресивного ефекту гіпоксії в мікрооточенні пухлини. Експресія HIF-2 α була визначена в клітинах мієлоїдного ряду (див. Talks KL, et al. Am J Pathol. 2000;157(2):411-421). Наприклад, було показано, що HIF-2 α сприяє поляризації макрофагів до імундепресивного фенотипу M2 і підсилює міграцію й інвазію пухлино-асоційованих

20 макрофагів (див. Imtiyaz HZ et al. J Clin Invest. 2010; 120(8):2699-2714). Таким чином, підвищений рівень HIF-2 α у пухлино-асоційованих макрофагах (TAM) асоціюється з пухлинами людини високого ступеня злоякісності й корелює з несприятливим прогнозом. Крім того, HIF-2 α може опосередковано підсилювати додаткові імундепресивні сигнальні шляхи (наприклад, аденозину й аргінази тощо) за допомогою модуляції експресії ключових регуляторів передачі сигналу, таких як рецептори аденозину A2B/A2A і аргінази. Ці дані підтверджують, що HIF-2 α

25 являє собою потенційну терапевтичну мішень для лікування більш широкого ряду запальних порушень і раку або як окремих засіб, або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, наприклад, засобами імунотерапії.

Внаслідок ключових ролей білків HIF-2 α у регулюванні фізіологічної відповіді на флуктуацію

30 рівнів кисню, вони були причинно асоційовані з багатьма патологічними процесами, пов'язаними з гіпоксією, на додаток до раку. Одне таке захворювання являє собою РАН, виснажливе й загрозливе для життя захворювання з дуже несприятливим прогнозом. У недавніх дослідженнях було продемонстровано, що HIF-2 α сприяє процесу гіпоксичного ремоделювання легеневих судин, зниженню пластичності судинного русла й, в остаточному підсумку РАН, що важко

35 протікає (див. Andrew S., et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug. 2; 113(31): 8801-8806, Tang H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Feb. 1; 314(2):L256-L275.). У цих дослідженнях запропоноване нове розуміння ролі легеневого ендотеліального HIF-2 α у регулюванні відповіді легеневих судин на гіпоксію й запропонована настільки необхідна нова терапевтична стратегія за допомогою націлювання HIF-2 α . Інший приклад патологічних процесів, пов'язаних з гіпоксією,

40 являє собою IBD, хронічне рецидивуюче запальне захворювання кишечника. Виявлено, що запалення кишечника й наступна IBD виникають, якщо має місце дисрегуляція епітеліального парціального тиску кисню й підсилюється через епітеліальні ворсинки в кишечнику (див. Shah Y.M., Molecular and Cellular Pediatrics, 2016 Dec.; 3(1):1). Активація HIF-2 α сприяє розвитку IBD, тоді як HIF-1 α в епітеліальних клітинах кишечника широко відомий як головний захисний фактор при IBD (див. Karhausen J, et al. J Clin Invest. 2004;114(8): 1098-1106; Furuta GT, et al. J Exp Med. 2001; 193(9):1027-1034). Механістично активація HIF-2 α приводить не тільки до підвищення експресії прозапальних цитокінів, які безпосередньо сприяють розвитку IBD, але також

45 приводить до втрати цілісності кишкового бар'єра, таким чином, опосередковано сприяє прояву IBD. (див. Xue X, et al. Gastroenterology. 2013; 145(4):831-841; Glover LE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(49):19820-19825). Отже, інгібітор HIF-2 α має потенціал обернення прозапального стану й підвищення цілісності кишкового бар'єра, таким чином, пом'якшуючи симптоми IBD.

Інгібітор HIF-2 α також являє собою новий терапевтичний підхід при NASH, для якого

50 доступні обмежені варіанти терапії. У недавньому дослідженні продемонстровано, що порушення HIF-2 α , специфічне відносно кишечника, приводило до значного зниження симптомів стеатозу печінки й ожиріння, індукованого дієтою з високим змістом жирів. Механістично кишковий HIF-2 α позитивно регулює ген, що кодує нейрамінідазу 3, у такий спосіб регулюючи метаболізм керамідів, який сприяє розвитку NASH (див. Xie C, et al. Nat Med. 2017 Nov.; 23(11):1298-1308.). Отже, інгібітор HIF-2 α повинен характеризуватися попереджувальними й

60 терапевтичними ефектами за метаболічних порушень, таких як NASH.

Були ідентифіковані деякі зв'язки між рівнем HIF-2 α і гомеостазом заліза (див. Peyssonnaud C et al., Cell Cycle. 2008; 7(1):28-32). У багатьох дослідженнях була продемонстрована важлива роль HIF-2 α за порушень навантаження залізом. HIF-2 α , а не HIF-1 α , став важливим "місцевим" регулятором статусу заліза в кишечнику шляхом регуляції різних генів, важливих для транспорту й усмоктування заліза (див. Mastrogianaki M, et al. J Clin Invest. 2009; 119(5):1159-1166). Отже, низькомолекулярний інгібітор, який націлюється на HIF-2 α , має потенціал поліпшення гомеостазу заліза у пацієнтів з порушеннями усмоктування заліза.

Відповідно, у даному винаході передбачений спосіб лікування й зниження ступені важкості захворювання, стану або порушення, де активація або надактивація HIF-2 α залучена у хворобливий стан. В іншому аспекті в даному винаході передбачений спосіб лікування нирковоклітинної карциноми у суб'єкта сполукою, розкритою у даному документі, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Інгібітори HIF-2 α також характеризуються терапевтичними потенціалами для широкого діапазону показань, що не стосуються раку, включаючи без обмеження NASH, IBD, PAN і перевантаження залізом.

Тестування

Інгібувальну активність сполук за даним винаходом у відношенні HIF2 α можна тестувати із застосуванням аналізу in vitro, описаного в розділі "Біологічні приклади 1" нижче.

Фармацевтичні композиції

Як правило, сполуки за даним винаходом будуть вводитися в терапевтично ефективній кількості за допомогою будь-якого із прийнятих способів введення для засобів, які слугують подібному призначенню. Терапевтично ефективні кількості сполук за даним винаходом можуть варіюватися від приблизно 0,01 до приблизно 500 мг на кг ваги тіла пацієнта в день, які можна вводити в однократних або багатократних дозах. Придатний рівень дози може становити від приблизно 0,1 до приблизно 250 мг/кг на день; від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг на день. Придатний рівень дози може становити від приблизно 0,01 до приблизно 250 мг/кг на день, від приблизно 0,05 до приблизно 100 мг/кг на день або від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг на день. У межах цього діапазону доза може становити від приблизно 0,05 до приблизно 0,5, від приблизно 0,5 до приблизно 5 або від приблизно 5 до приблизно 50 мг/кг на день. Для перорального введення композиції можуть бути надані у формі таблеток, що містять від приблизно 1,0 до приблизно 1000 міліграм активного інгредієнта, зокрема, приблизно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 і 1000 міліграм активного інгредієнта. Фактична кількість сполуки за даним винаходом, тобто активного інгредієнта, буде залежати від множини факторів, таких як ступінь тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, вік і відносний стан здоров'я пацієнта, ефективність застосовуваної сполуки, шлях і форма введення й інші фактори.

Як правило, сполуки за даним винаходом будуть вводитися у вигляді фармацевтичних композицій за допомогою будь-якого одного з наступних шляхів: пероральне, системне (наприклад, трансдермальне, інтраназальне або за допомогою супозиторію) або парентеральне (наприклад, внутрішньом'язове, внутрішньовенне або підшкірне) введення. Переважним способом введення є пероральний із застосуванням зручного щоденного режиму введення дози, який можна регулювати залежно від ступеня тяжкості хвороби. Композиції можуть мати форму таблеток, пігулок, капсул, м'яких лікарських форм, порошків, складів з уповільненим вивільненням, розчинів, суспензій, настоек, аерозолів або будь-яких інших придатних композицій.

Вибір складу залежить від різних факторів, таких як спосіб введення лікарського засобу (наприклад, для перорального введення переважними є склади у формі таблеток, пігулок або капсул, включаючи покриті кишковорозчинною оболонкою, або таблетки з відстроченим вивільненням, пігулки або капсули) і біодоступність лікарської речовини.

Композиції містять, як правило, сполуки за даним винаходом в комбінації із щонайменше однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Прийнятні допоміжні речовини є нетоксичними, сприяють введенню й не чинять небажаного впливу на терапевтичну дію сполуки за даним винаходом. Така допоміжна речовина може являти собою будь-яку тверду, рідку, напівтверду або, у випадку аерозольної композиції, газоподібну допоміжну речовину, яка, як правило, доступна фахівцеві в даній галузі техніки.

Тверді фармацевтичні допоміжні речовини включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, борошно, крейду, силікагель, стеарат магнію, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, хлорид натрію, сухе знежирене молоко тощо. Рідкі або м'які допоміжні речовини можуть бути вибрані із гліцерину, пропіленгліколю, води, етанолу або різних масел, включаючи масла на основі нафти, масла тваринного, рослинного або синтетичного

походження, наприклад, арахісову олію, соєву олію, мінеральне масло, кунжутну олію тощо. Переважні рідкі носії, зокрема для ін'єкційних розчинів, включають воду, сольовий розчин, водний розчин декстрази і гліколі.

Сполуки можуть бути складені для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад, болюсної ін'єкції або безперервної інфузії. Склади для ін'єкцій можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, наприклад, в ампулах або в контейнерах з безліччю доз із доданим консервантом. Композиції можуть знаходитись у таких формах як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних середовищах-носіях і можуть містити засоби для складання, такі як суспендувальні, що стабілізують і/або диспергують засоби. Склади можуть бути представлені в контейнерах з однієї дозою або декількома дозами, наприклад, запаяних ампулах і флаконах, і їх можна зберігати у формі порошку або в сублімованому (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, сольового розчину або стерильної апірогенної води безпосередньо перед застосуванням. Екстемпоральні розчини для ін'єкцій і суспензії можна одержувати зі стерильних порошків, гранул і таблеток описаного раніше типу.

Склади для парентерального введення включають водні й неводні (масляні) стерильні розчини активних сполук для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби і розчинені речовини, які роблять склад ізотонічним із кров'ю передбачуваного реципієнта; і водні й неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендувальні засоби і загусники. Придатні ліпофільні розчинники або середовища-носії включають жирні масла, такі як кунжутна олія або синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат, або тригліцериди або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, такі як карбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстран. Суспензія може також необов'язково містити придатні стабілізатори або засоби, які підвищують розчинність сполук, що дозволяє одержувати висококонцентровані розчини.

На додаток до складів, описаних раніше, сполуки можуть бути також складені у вигляді депо-препарату. Такі склади тривалої дії можна вводити шляхом імплантації (наприклад підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполуки можуть бути складені з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії у прийнятній олії), або іонообмінними смолами, або у вигляді важкорозчинних похідних, наприклад, важкорозчинної солі.

Для трансбукального або під'язичного введення композиції можуть знаходитись у формі таблеток, пастилок для розсмоктування, пастилок або гелів, складених звичайним способом. Такі композиції можуть містити активний інгредієнт на ароматизованій основі, такий як сахароза й аравійська камедь або трагакант.

Сполуки можуть також бути складені в ректальні композиції, такі як супозиторії або утримувальні клізми, наприклад, такі, що містять звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао, поліетиленгліколь або інші гліцериди.

Певні сполуки, розкриті в даному документі, можна вводити місцево, тобто шляхом несистемного введення. Це включає нанесення сполуки, розкритої в даному документі, зовні на епідерміс або щічну порожнину, та інстиляцію такої сполуки у вухо, око або ніс таким чином, що сполука по суті не потрапляє в кровотік. На противагу цьому, системне введення стосується перорального, внутрішньовенного, інтраперитонеального й внутрішньом'язового введення.

Склади, що є придатними для місцевого введення, включають рідкі або напіврідкі препарати, що є придатними для проникнення через шкіру до місця запалення, такі як гелі, лініменти, лосьйони, креми, мазі або пасти, і краплі, що є придатними для введення в око, вухо або ніс. Активний інгредієнт для місцевого введення може становити, наприклад, від 0,001 % до 10 % вага/вага (за вагою) складу. У певних варіантах здійснення активний інгредієнт може становити до 10 % вага/вага. В інших варіантах здійснення він може становити менше ніж 5 % вага/вага. У певних варіантах здійснення активний інгредієнт може становити від 2 % вага/вага до 5 % вага/вага. В інших варіантах здійснення він може становити від 0,1 % до 1 % вага/вага складу.

Для введення шляхом інгаляції сполуки можна зручно доставляти з інсуфлятора, пакетів для інгалятора під тиском, або іншими зручними способами доставки спрею-аерозолі. Пакети під тиском можуть містити придатний пропелент, такий як дифтордихлорметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском одиницю дози можна визначати за допомогою забезпечення клапана для доставки відміряної кількості. Як альтернатива, для введення шляхом інгаляції або інсуфляції сполуки відповідно до даного винаходу можуть знаходитись у формі композиції на основі сухого порошку, наприклад, суміші порошку сполуки і придатної основи для порошку, такої як лактоза

або крохмаль. Композиція на основі порошку може бути представлена в стандартній лікарській формі, наприклад, у капсулах, картриджах, желатинових або блістерних упаковках, з яких порошок можна вводити за допомогою інгалятора або інсуфлятора. Інші придатні фармацевтичні допоміжні речовини і складі на їх основі описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, відредагованій E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

Рівень сполуки в складі може варіюватися в повному діапазоні, застосовуваному фахівцем у даній галузі техніки. Як правило, склад буде містити у відсотках за вагою (ваг. %) приблизно 0,01-99,99 ваг. % сполуки за даним винаходом на основі загальної ваги складу, а решта - одна або декілька придатних фармацевтичних допоміжних речовин. Наприклад, сполука присутня на рівні приблизно 1-80 ваг. %.

Комбінації й види комбінованої терапії

Сполуки за даним винаходом можна застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами в лікуванні захворювань або станів, у випадку яких сполуки за даним винаходом або інші лікарські засоби можуть бути застосовні. Такий інший лікарський засіб (лікарські засоби) можна вводити зазвичай застосовуваним шляхом і у зазвичай застосовуваній кількості одночасно або послідовно зі сполукою за даним винаходом. Якщо сполука за даним винаходом застосовується одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, то фармацевтична композиція в стандартній лікарській формі, що містить такі інші лікарські засоби й сполуку за даним винаходом, є переважною. Однак комбінована терапія може також включати види терапії, за яких сполука за даним винаходом й один або декілька інших лікарських засобів вводяться за різними графіками, що перекриваються. Також передбачається, що за застосування в комбінації з одним або декількома іншими активними інгредієнтами сполуки за даним винаходом й інші активні інгредієнти можна застосовувати в більш низьких дозах, ніж за застосування кожного окремо.

Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом також включають композиції, які містять один або декілька інших лікарських засобів на додаток до сполуки за даним винаходом.

Вищезгадані комбінації включають комбінації сполуки за даним винаходом не тільки з одним іншим лікарським засобом, але також із двома або більше іншими активними лікарськими засобами. Аналогічно, сполуку за даним винаходом можна застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами, які застосовуються в попередженні, лікуванні, контролі, поліпшенні або зниженні ризику захворювань або станів, за яких сполука за даним винаходом є застосовною. Такі інші лікарські засоби можна вводити зазвичай застосовуваним шляхом і у зазвичай застосовуваній кількості одночасно або послідовно із сполукою за даним винаходом. Якщо сполука за даним винаходом застосовується одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, то можна застосовувати фармацевтичну композицію, яка містить такі інші лікарські засоби на додаток до сполуки за даним винаходом. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом також включають композиції, які також містять один або декілька інших активних інгредієнтів на додаток до сполуки за даним винаходом. Вагове співвідношення сполуки за даним винаходом й другого активного інгредієнта може варіюватися й буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. Як правило, буде застосовуватися ефективна доза кожного.

Якщо суб'єкт, що потребує лікування, страждає від раку або має схильність до ризику захворіти раком, то суб'єкта можна лікувати сполукою за даним винаходом у будь-якій комбінації з одним або декількома протираковими засобами. У деяких варіантах здійснення один або декілька протиракових засобів являють собою проапоптотичні засоби. Приклади протиракових засобів включають без обмеження будь-які з наступних: госипол, дженасенс, поліфенол Е, хлорофузин, повністю транс-ретиноева кислота (ATRA), бріостатин, споріднений фактору некрозу пухлини ліганд, що індукуює апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксцитидин, повністю транс-ретиноева кислота, доксорубіцин, вінкрестин, етопозид, гемцитабін, іматиніб (Gleevec™), гелданаміцин, 17-N-аліламіно-17-деметоксигелданаміцин (17-AAG), флавопіридол, LY294002, бортезоміб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 або PD184352, Taxol™, що також називається "паклітаксел", який являє собою широко відомий протираковий лікарський засіб, який діє шляхом посилення й стабілізації утворення мікротрубочок, і аналоги Taxol™, такі як Taxotere™. Також було показано, що сполуки, які містять базовий таксановий скелет як загальну структурну особливість, характеризуються здатністю зупиняти клітини у фазах G2-m внаслідок стабілізації мікротрубочок і можуть бути застосовними для лікування раку в комбінації зі сполуками, описаними в даному документі.

Придатні протиракові засоби також включають інгібітори кіназ, асоційованих із клітинним проліферативним порушенням. Ці кінази включають без обмеження Aurora-A, BTK, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, кінази рецептора ефрину, CHK1, CHK2,

SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, MEK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, RAF, Rsk і SGK. Зокрема, інгібітори CDK4/6, що включають абемацикліб (верзеніо), палбоцикліб (ібранс) і рибоцикліб (кіскалі), мають потенціал синергізму з інгібіторами HIF-2 α і обертають стійкість до інгібування HIF-2 α ; передачу сигналу мітоген-активованими протеїнкіназами, наприклад, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманін або LY294002; інгібітори Syk; антитіла (наприклад, ритуксан); інгібітор MET, такий як форетиніб, кабозантиніб або кризотиніб; інгібітор VEGFR, такий як сунітиніб, сорафеніб, регорафеніб, ленватиніб, вандетаніб, карбозантиніб, акситиніб; інгібітор EGFR, такий як афатиніб, бриваніб, карбозатиніб, ерлотиніб, гефитиніб, нератиніб, лапатиніб; інгібітор PI3K, такий як XL147, XL765, BKM120 (бупарлісіб), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946, BEX235 (дактолісіб), CAL101 (іделалізіб), GSK2636771, TG100-115; інгібітор MTOR, такий як рапаміцин (сиролімум), темсиролімум, еверолімум, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235, GDC0349; інгібітор MEK, такий як AZD6244, траметиніб, PD184352, пімасертиніб, GDC-0973, AZD8330; інгібітори CSF1R (PLX3397, LY3022855 тощо) і антитіла до CSF1R (IMC-054, RG7155 тощо); інгібітор кінази рецептора Tgf-бета, такий як LY2157299; інгібітор BTK, такий як ібрутиніб.

Інші протиракові засоби включають інгібітор протеасоми, такий як карфілзоміб, MLN9708, деланзоміб або бортезоміб; інгібітори BET, такі як інгібітори INCB054329, OTX015, CPI-0610; інгібітори LSD1, такі як GSK2979552, INCB059872; інгібітори HDAC, такі як панобінонат, вориностат; інгібітори ДНК-метилтрансфераз, такі як азацитидин, децитабін і інший епігенетичний модулятор; інгібітор SHP-2, такий як TNO155; інгібітор Bcl2 ABT-199 і інші інгібітори білків сімейства Bcl-2; інгібітори HIF-2 α , такі як PT2977 і PT2385; інгібітори сигнального шляху бета-катеніну, інгібітори сигнального шляху notch і інгібітори сигнального шляху hedgehog; антитіла або інші терапевтичні білки до VEGF включають бевацизумаб і афліберцепт.

Інші протиракові засоби/лікарські засоби, які можна застосовувати в комбінації із сполуками за даним винаходом, включають без обмеження модулятори рецептора X печінки (LXR), у тому числі агоністи LXR і бета-селективні агоністи LXR; інгібітори рецептора ароматичних вуглеводнів (Ahr).

Інші протиракові засоби, які можна застосовувати в комбінації із сполуками за даним винаходом, включають адриаміцин, дактиноміцин, блеоміцин, вінбластин, цисплатин, ацивіцин; акларубіцин; гідрохлорид акодозолу, акронін; адозелесин; алдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; ацетат аметантрону; аміноглутетимід; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалутамід; гідрохлорид бісантрону; димезилат біснафіду; бізелезин; сульфат блеоміцину; бреквінар натрію; бромпіримін; бусульфат; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гідрохлорид карубіцину; карзелесин; цедефінгол; хлорамбуцил; циролеміцин; кладрибін; мезилат криснотолу; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; гідрохлорид даунорубіцину; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; мезилат дезагуаніну; діазиквон; доксорубіцин; гідрохлорид доксорубіцину; дролоксифен; цитрат дролоксифену; пропіонат дромостанолону; дуазоміцин; едатрексат; гідрохлорид ефлорнітину; елзамітруцин; енлоплатин; енпромат; епіпропідин; гідрохлорид епірубіцину; ербулозол; гідрохлорид езорубіцину; естрамустин; естрамустин фосфат натрію; етанідазол; етопозид; фосфат етопозиду; етоприн; гідрохлорид фадрозолу; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; фосфат флударабіну; фторурацил; флуороцитабін; фосхідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гідрохлорид гемцитабіну; гідроксисечовину; гідрохлорид ідарубіцину; іфосфамід; ілмофозин; інтерлейкін II (у тому числі рекомбінантний інтерлейкін II або RIL2); інтерферон альфа-2a; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n1; інтерферон альфа-n3; інтерферон бета-1a; інтерферон гама-1b; іпроплатин; гідрохлорид іринотекану; ацетат лантеотиду; летрозол; ацетат лейпроліду; гідрохлорид ліарозолу; лометрексол натрію; ломустин; гідрохлорид лозоксантрону; мазопрокол; майтанзин; гідрохлорид мехлоретаміну; ацетат мегестролу; ацетат меленгестролу; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокрмін; мітогілін; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; гідрохлорид мітоксантрону; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксизуран; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; сульфат пепломіцину; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; гідрохлорид піроксантрону; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; гідрохлорид прокарбазину; пуроміцин; гідрохлорид пуроміцину; піразофуридин; рибоприн; роглетимід; сафінгол; гідрохлорид сафінголу; семустин; симтразен; спарфосат натрію; спарсоміцин; гідрохлорид спірогерманію; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талісоміцин; текогалан натрію; тегафур; гідрохлорид

телоксантрон; темопорфин; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофурин; тирапазамін; цитрат тореміфену; ацетат трестолону; фосфат трицирибіну; триметрексат; глюкуронат триметрексату; трипторелін; гідрохлорид тубулозолу; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфін; сульфат вінбластину; сульфат вінкристину; віндезин; сульфат віндезину; сульфат вінепідину; сульфат вінгіцинату; сульфат вінлейрозину; тартрат вінорелбіну; сульфат вінрозидину; сульфат вінзолідину; ворозол; зеніплатин; зиностатин; гідрохлорид зорубіцину.

Інші протиракові засоби, які можна застосовувати в комбінації зі сполуками за даним винаходом, включають: 20-епі-1, 25-дигідроксिवітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкін; антагоністи ALL-TK; альтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалізуювальний морфогенетичний білок-1; антиандроєн, карциному передміхурової залози; антиєстроєн; антинеопластон; антисенсові олігонуклеотиди; гліцинат афідіколіну; модулятори генів апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргініндезаміназу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азазетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні бета-лактаму; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; інгібітор Bfgf; бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелезин; брефлат; брופіримін; будотитан; сульфоксимін бутіоніну; кальципотриол; кальфостин 3; похідні камптотецину; IL-2 канарипоксу; капецитабін; карбоксамідамінотріазол; карбоксиамідотріазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, отриманий із хряща; карзелезин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; сульфонамід хлорохіноксаліну; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатину; конаєнін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; оксфосфат цитарабіну; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін B; дезлорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дидемнін B; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; 9-діоксаміцин; дифенілспіромустин; докозанол; долазетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; едельфозин; едреколомаб; ефломітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналог естрамустину; агоністи естроєну; антагоністи естроєну; етанідазол; фосфат етопозиду; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; гідрохлорид фтордаунорубіцину; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; тексафірин гадолінію; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; бісацетамід гексаметилєну; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; імідазоакридоні; іміквімод; імуностимулювальні пептиди; інгібітор рецептора інсулін-подібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксорубіцин; 4-іпомеанол; іроплакт; ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин B; ітазетрон; джасплакінолід; кагалалід F; триацетат ламеларину-N; ланреотид; лейнаміцин; ленограстим; сульфат лентинану; лептолстатин; летрозол; лейкоз-пригнічуювальний фактор; лейкоцитарний альфа-інтерферон; лейпролід+єстроєн+прогестерон; лейпрорелін; левамізол; ліарозол; аналог лінійного поліаміну; ліпофільний дисахарид-пептид; ліпофільні сполуки платини; лісоклінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; тексафірин лютецію; лізофілін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин A; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори металопротеїназ матриксу; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназа; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; помилково спарєну дволанцюгову РНК; мітогуазон; мітолактон; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксин, фактор росту фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональне антитіло; хоріонічний гонадотропін людини; мопідамол; інгібітор гена множинної лікарської стійкості; засіб терапії на основі множинного пухлинного супресора-1; протираковий засіб, одержаний з гірчиці; мікапероксид B; екстракт клітинних стінок мікобактерій; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нейтральну ендопептидазу; нілутамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; O6-бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; індуктор цитокінів для перорального введення; ормаплатин; озатерон; оксаліплатин; оксауноміцин;

палауамін; пальмітоїлпризоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентозан полісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; гідрохлорид пілокарпіну; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатору плазміногену; комплекс платини; сполуки платини; комплекс платина-триамін; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл-біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імуномодулятор на основі білка А; інгібітори протеїнкінази 3, мікроводорості; інгібітори протеїнтирозинфосфатази; інгібітори фосфорилази пуринових нуклеозидів; пурпурины; піразолоакридин; піридоксильований кон'югат гемоглобіну-поліоксиетилену; антагоністи raf; ралтитрексед; рамозетрон; інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази ras; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; деметильований ретеліптин; етидронат ренію Re 186; ризоксин; рибозими; ретинамід R.sub.11; роглетимід; рохітукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон B1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустин; білок 1, одержаний з клітин, що старіють; сенсові олігонуклеотиди; інгібітори передачі сигналу; модулятори передачі сигналу; одноланцюговий антигензв'язувальний білок; сизофуран; собузоксан; борокаптан натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедин-зв'язувальний білок; сонермін; спарфозову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1, скваламін, інгібітор стовбурових клітин; інгібітори розподілу стовбурових клітин; стиліамід; інгібітори стромелізіну; сульфінозин; антагоніст надактивного вазоактивного кишкового пептиду; сурадисту; сурамін; свайнсонін; синтетичні глікозаміноглікани; талімустин; метйодид тамоксифену; тауromустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірилій; інгібітори теломерази; темопорфін; темозоломід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметик тромбопоетину; тималфазин; агоніст рецептору тимопоетину; тимотринан; тиреотропний гормон; етилетиопурпурин олова; тирапазамін; біхлорид титаноцену; топсентин; тореміфен; фактор тотипотентних стовбурових клітин; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилюридин; трицирибін; триметрексат; трипторелін; тропізетрон; туростерид; інгібітори тирозинкіназ; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; фактор, що пригнічує ріст, одержаний з урогенітального синуса; антагоністи рецептору урокінази; вапреотид; варіолін В; векторну систему, генну терапію із застосуванням еритроцитів; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб; і зиностатин стимуламер.

Ще одні протиракові засоби, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою за даним винаходом, включають алкілювальні засоби, антиметаболіти, продукти природного походження або гормони, наприклад, сполуки на основі азотистого іприту (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил тощо), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин, ломустин тощо) або триазени (декарбазин тощо). Приклади антиметаболітів включають без обмеження аналог фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат) або аналоги піримідину (наприклад, цитарабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин).

Приклади продуктів природного походження, що є застосовними у комбінації зі сполукою за даним винаходом, включають без обмеження алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрисдин), епіподофілотоксини (наприклад, етопозид), антибіотики (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, блеоміцин), ферменти (наприклад, L-аспарагіназу) або модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферон альфа).

Приклади алкілувальних засобів, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою за даним винаходом, включають без обмеження сполуки на основі азотистого іприту (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан тощо), етиленімін і метилмеламіни (наприклад, гексаметилмеламін, тіотепа), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин тощо) або триазени (декарбазин тощо). Приклади антиметаболітів включають без обмеження аналог фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат) або аналоги піримідину (наприклад, фторурацил, флоксуридин, цитарабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин).

Приклади гормонів і антагоністів, що є застосовними у комбінації зі сполукою за даним винаходом, включають без обмеження адренокортикостероїди (наприклад, преднізон), прогестини (наприклад, капроат гідроксипрогестерону, ацетат мегестролу, ацетат медроксипрогестерону), естрогени (наприклад, діетилстилбестрол, етинілестрадіол), антиестроген (наприклад, тамоксифен), андрогени (наприклад, пропіонат тестостерону, флуоксиместерон), антиандроген (наприклад, флутамід), аналог гонадотропін-рилізінг-гормону (наприклад, лейпролід). Інші засоби, які можна застосовувати в способах і композиціях, описаних у даному документі, для лікування й попередження раку, включають координаційні

комплекси платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин), антрацендіон (наприклад мітоксантрон), заміщену сечовину (наприклад гідроксисечовину), похідне метилгідазину (наприклад, прокарбазин), адренкортикальний супресант (наприклад, мітотан, аміноглутетимід).

5 Інші протиракові засоби, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою за даним винаходом, включають: протиракові засоби, які діють шляхом припинення розподілу клітин у фазах G2-M внаслідок стабілізації мікротрубочок і включають ербулозол (також відомий як R-55104), доластатин 10 (також відомий як DLS-10 і NSC-376128), ізетіонат мівобуліну (також відомий як CI-980), вінкрисдин, NSC-639829, дискодермолід (також відомий як NVP-XX-A-296),
 10 ABT-751 (Abbott, також відомий як E-7010), алторгіртини (такі як алторгіртин А і алторгіртин 3), спонгістатини (такі як спонгістатин 1, спонгістатин 2, спонгістатин 3, спонгістатин 4, спонгістатин 5, спонгістатин 6, спонгістатин 7, спонгістатин 8 і спонгістатин 9), гідрохлорид цемадотину (також відомий як LU-103793 і NSC-D-669356), епотилони (такі як епотилон А, епотилон В, епотилон С (також відомий як дезоксиепотилон А або dEpoA), епотилон D (що також називається KOS-862, dEpoB і дезоксиепотилон В), епотилон Е, епотилон F, N-оксид епотилону В, N-оксид епотилону А, 16-аза-епотилон В, 21-аміноепотилон В (також відомий як BMS-310705), 21-гідроксиепотилон D (також відомий як дезоксиепотилон F і dEpoF), 26-фтороепотилон, ауристатин PE (також відомий як NSC-654663), соблідотин (також відомий як TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, також відомий як LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, також відомий як LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), сульфат вінкрисдину, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, також відомий як WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Угорська академія наук), BSF-223651 (BASF, також відомий як ILX-651 і LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena),
 25 криптофіцин 52 (також відомий як LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, також відомий як AVE-8063A і CS-39.HCL), AC-7700 (Ajinomoto, також відомий як AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCL і RPR-258062A), вітилевуамід, тубулізин А, канаденсол, centaureїдин (також відомий як NSC-106969), T-138067 (Tularik, також відомий як T-67, TL-138067 і TI-138067), COBRA-1 (Інститут Паркера Г'юза, також відомий як DDE-261 і WHI-261), H10 (Університет штату Канзас), H16 (Університет штату Канзас), онкоцидин A1 (також відомий як BTO-956 і DIME), DDE-313 (Інститут Паркера Г'юза), фіджианолід В, лаулімалід, SPA-2 (Інститут Паркера Г'юза), SPA-1 (Інститут Паркера Г'юза, також відомий як SPIKET-P), 3-IAABU (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine, також відомий як MF-569), наркозин (також відомий як NSC-5366), наскапін, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), геміастерлін, 3-BAABU (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine, також відомий як MF-191), TMPN (Університет штату Аризона), ацетилацетонат ванадоцену, T-138026 (Tularik), монсатрол, інаноцин (також відомий як NSC-698666), 3-1AABE (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, також відомий як T-900607), RPR-115781 (Aventis), елеутеробіни (такі як десметилелеутеробін, десетилелеутеробін, ізоелеутеробін А і Z-елеутеробін), карибаеозид, карибаеолін, галіхондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), діазонамід А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), такалонолід А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), діозостатин, (-)-фенілагістин (також відомий як NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), міосеверин В, D-43411 (Zentaris, також відомий як D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (також відомий як SPA-110, сіль трифтороцтової кислоти) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатин фосфат натрію, BPR-OY-007 (Національні науково-дослідні інститути охорони здоров'я) і SSR-250411 (Sanofi).

Один або декілька додаткових інгібіторів контрольних точок імунної відповіді можна застосовувати в комбінації зі сполукою, описаною у даному документі, для лікування захворювань, розладів або станів, асоційованих з HIF-2 α . Ілюстративні інгібітори контрольних точок імунної відповіді включають інгібітори (молекули smack або біопрепарати) молекул контрольних точок імунної відповіді, таких як CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD39, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гама, TAM, аргіназа, CD137 (також відомий як 4-1BB), ICOS, A2AR, A2BR, SHP-2, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 і PD-L2. У деяких варіантах здійснення молекула контрольної точки імунної відповіді являє собою стимулювальну молекулу контрольної точки, вибрану з CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD137 і STING. У деяких варіантах здійснення молекула контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібувальну молекулу контрольної точки, вибрану з B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, TDO, аргінази, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT і VISTA. У деяких варіантах здійснення сполуки, передбачені в даному документі, можна застосовувати в комбінації з одним або декількома засобами, вибраними з інгібіторів KIR, інгібіторів TIGIT,

інгібіторів LAIR1, інгібіторів CD160, інгібіторів 2B4 і інгібіторів TGFR бета.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор PD-1, наприклад моноклональне антитіло до PD-1. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло до PD-1 являє собою ніволумаб, пембролізумаб (також відомий як MK-3475), підилізумаб, SHR-1210, PDR001 або AMP-224. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло до PD-1 являє собою ніволумаб, або пембролізумаб, або PDR001. У деяких варіантах здійснення антитіло до PD1 являє собою пембролізумаб.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор PD-L1, наприклад, моноклональне антитіло до PD-L1. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло до PD-L1 являє собою BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (також відомий як RG7446) або MSB0010718C. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло до PD-L1 являє собою MPDL3280A (атезолізумаб) або MEDI4736 (дурвалумаб).

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор CTLA-4, наприклад антитіло до CTLA-4. У деяких варіантах здійснення антитіло до CTLA-4 являє собою іпілімумаб або тремелімумаб. У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор LAG3, наприклад антитіло до LAG3. У деяких варіантах здійснення антитіло до LAG3 являє собою BMS-986016 або LAG525. У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор GITR, наприклад антитіло до GITR. У деяких варіантах здійснення антитіло до GITR являє собою TRX518 або MK-4166, INCAGN01876 або MK-1248. У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор OX40, наприклад антитіло до OX40 або злитий білок OX40. У деяких варіантах здійснення антитіло до OX40 являє собою MEDI0562 або INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 або LAG525. У деяких варіантах здійснення злитий білок OX40L являє собою MEDI6383.

Сполуки за даним винаходом можна також застосовувати для підвищення або посилення імунної відповіді, у тому числі підвищення імунної відповіді на антиген, для поліпшення імунізації, у тому числі підвищення ефективності вакцин; і для посилення запалення. У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можна застосовувати для посилення імунної відповіді на вакцини, у тому числі без обмеження вакцини проти лістерій, вакцини на основі онколітичних вірусів і протиракові вакцини, такі як GVAX® (вакцина на основі пухлинних клітин із трансфікованим геном гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF)). Протиракові вакцини включають дендритні клітини, синтетичні пептиди, ДНК-вакцини і рекомбінантні віруси. Інші імуномодулювальні засоби також включають засоби, які блокують міграцію клітин імунної системи, такі як антагоністи рецепторів хемокінів, у тому числі CCR2 і CCR4; агоністи Sting і агоністи рецепторів Toll.

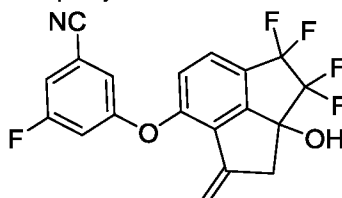
Інші протиракові засоби також включають засоби, які підсилюють імунну систему, такі як ад'юванти або адаптивний перенос Т-клітин. Сполуки за даною заявкою можуть бути ефективними в комбінації з лікуванням CAR (химерний антигенний рецептор) Т-клітинами як засобом вторинної імунізації для активації Т-клітин.

Приклади

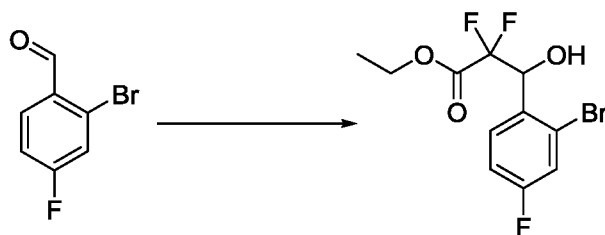
Наступні способи одержання сполук формули (IA)/(I) представлені для більш чіткого розуміння фахівцем у даній галузі техніки і для здійснення на практиці даного винаходу. Вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг даного винаходу, а тільки як такі, що ілюструють і представляють його.

Приклад 1

Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилен-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сд]інден-7-іл)окси)бензонітрилу

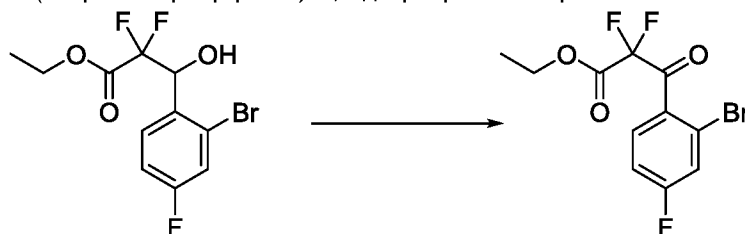


Стадія 1. Етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2-дифтор-3-гідроксипропаноат



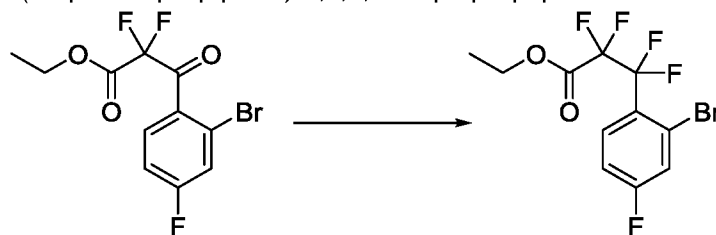
До перемішуваної суміші цинку (6,97 г, 106,56 ммоль, 1,03 екв.), 1,2-диброметану (388,71 мг, 2,069 ммоль, 0,02 екв.) і хлортриметилсилану (1,12 г, 10,31 ммоль, 0,10 екв.) в THF (200 мл) додавали по краплях розчин етил-2-бром-2,2-дифторацетату (21,0 г, 103,45 ммоль, 1,0 екв.) і 2-бром-4-фторбензальдегіду (21,0 г, 103,45 ммоль, 1,0 екв.) в THF (100 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 75 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували і гасили льодом/водою. Органічний розчинник видаляли під вакуумом і одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали водою, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (18 г, 53,2 %) у вигляді жовтого масла.

Стадія 2. Етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2-дифтор-3-оксипропаноат



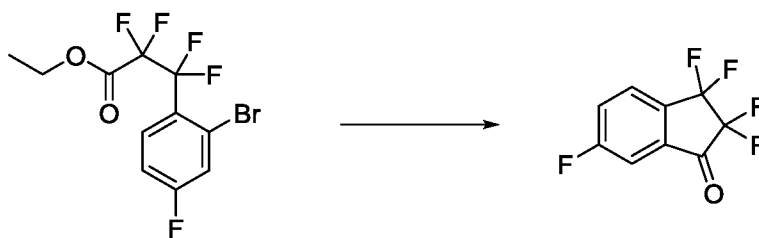
До перемішуваного розчину етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2-дифтор-3-гідроксипропаноату (16 г, 48,9 ммоль, 1,0 екв.) в CH₃CN (200 мл) додавали 2-йодоксибензойну кислоту (27,4 г, 97,83 ммоль, 2,0 екв.) за кімнатної температури й одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Реакційний розчин потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (10,3 г, 64,8 %) у вигляді жовтого масла.

Стадія 3. Етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2,3,3-тетрафторпропаноат



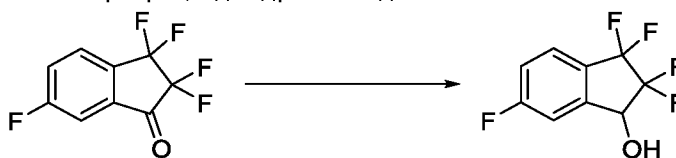
До перемішуваного розчину етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2-дифтор-3-оксипропаноату (6,1 г, 18,8 ммоль, 1,0 екв.) в CHCl₃ (6 мл) додавали по краплям DAST (30,25 г, 187,6 ммоль, 10,0 екв.) за кімнатної температури і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 70 °С в атмосфері азоту. Забезпечували охолодження реакційного розчину до кімнатної температури і гасили льодом/водою. Суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,4 г, 36,8 %) у вигляді жовтого масла.

Стадія 4. 2,2,3,3,6-Пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он



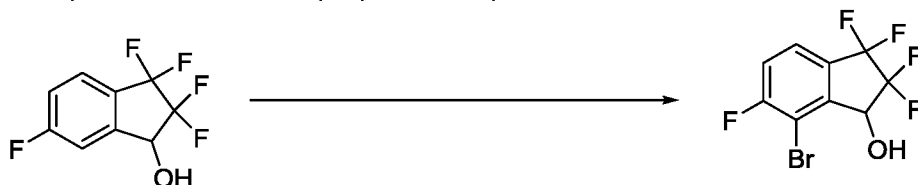
До перемішаного розчину етил-3-(2-бром-4-фторфеніл)-2,2,3,3-тетрафторпропаноату (4,20 г, 12,10 ммоль, 1,0 екв.) в THF (50 мл) додавали по краплях n-BuLi (2,5 М, 7,26 мл, 18,15 ммоль, 1,5 екв.) при -78 °С в атмосфері азоту й одержану суміш перемішували протягом 2 год. за температури від -70 °С до -80 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (20:1) з одержанням

Стадія 5. 2,2,3,3,6-Пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол



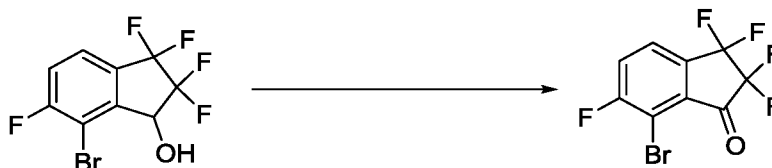
До перемішаного розчину 2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (300 мг, 1,35 ммоль, 1,0 екв.) і триетиламіну (273,35 мг, 2,70 ммоль, 2,0 екв.) в DCM (3 мл) додавали по краплям мурашину кислоту (186,49 мг, 4,05 ммоль, 3,0 екв.) при 0 °С з наступним додаванням RuCl(P-цимен)[(S, S)-Ts-DPEN] (8,59 мг, 0,014 ммоль, 0,01 екв.). Одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту, потім промивали водою. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (300 мг, 99,1 %).

Стадія 6. 7-Бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол



До перемішаного розчину 2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу (2500 мг, 11,154 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали по краплях LDA (2,0 М, 16,73 мл, 33,463 ммоль, 3,00 екв.) при -78 °С в атмосфері азоту. Одержану суміш нагрівали до -30 °С протягом 30 хв. і перемішували протягом додаткових 30 хв. при -30 °С. До вказаної вище суміші додавали по краплях розчин тетраброміду вуглецю (3699,05 мг, 11,154 ммоль, 1,00 екв.) в THF при -78 °С. Забезпечували нагрівання одержаної суміші до -30 °С протягом 30 хв. і перемішували протягом додаткових 30 хв. при -30 °С. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (водн.) при -30 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (2600 мг, 76,9 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻=300,9, 302,9.

Стадія 7. 7-Бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он



До перемішаної суміші 7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу (2,63 г, 8,679 ммоль, 1,00 екв.) в CH₃CN (45 мл) додавали IBX (4,86 г, 17,356 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 80 °С, потім

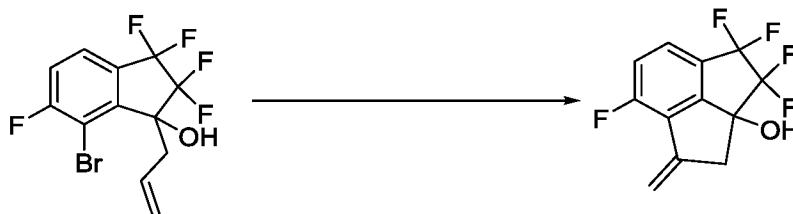
охолоджували і фільтрували. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Об'єднаний фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,8 г, 68,9 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

5 Стадія 8. 1-Аліл-7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол



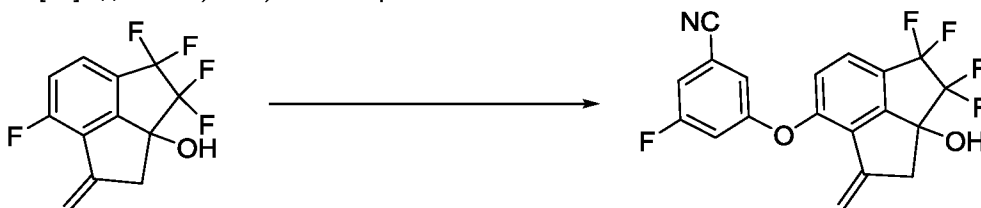
До перемішаного розчину 7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (100 мг, 0,332 ммоль, 1,00 екв.) в THF (3 мл) додавали по краплях алілмагнію бромід (1,0 М, 0,50 мл, 0,50 ммоль, 1,50 екв.) при -78 °C в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl (водн.). Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 79,0 %) у вигляді жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻=340,9, 342,9.

15 Стадія 9. 3,3,4,4,7-Пентафтор-1-метилден-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-ол



До перемішаної суміші 1-аліл-7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу (1050 мг, 3,060 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (25 мл) додавали AcONa (753,17 мг, 9,181 ммоль, 3,00 екв.) і Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (249,93 мг, 0,306 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 100 °C в атмосфері азоту. Одержану суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (370 мг, 46,1 %) у вигляді світло-жовтого масла.

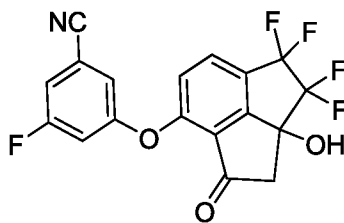
25 Стадія 10. 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-метилден-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил



30 До перемішаної суміші 3,3,4,4,7-пентафтор-1-метилден-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-олу (40 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксибензонітрилу (20,92 мг, 0,153 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (1 мл) додавали Cs₂CO₃ (49,71 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 24 год. при 100 °C. Одержану суміш фільтрували і фільтрат очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням продукту (16,77 мг, 29,0 %). MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻= 378,1.

35 Приклад 2

Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-оксо-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу

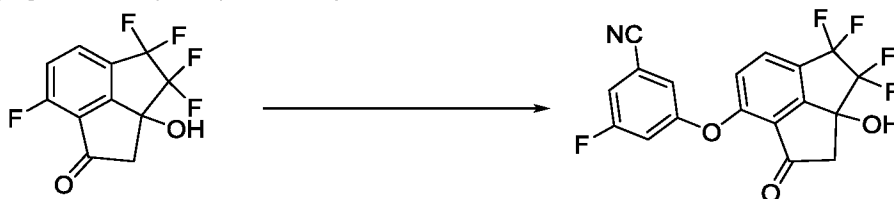


Стадія 1. 3,3,4,4,7-Пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-1-он



До перемішуваної суміші 3,3,4,4,7-пентафтор-1-метилєн-1,2,3,4-тетрагідро-2аН-циклопента[сd]інден-2а-олу (320 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.) у змішаному розчиннику (DCM/CH₃CN/H₂O=3 мл/3 мл/4,50 мл) додавали NaIO₄ (1044,25 мг, 4,882 ммоль, 4,00 екв.) і RuCl₃·H₂O (13,76 мг, 0,061 ммоль, 0,05 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 6 год. за кімнатної температури. Одержану суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (250 мг, 77,5 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 263,0.

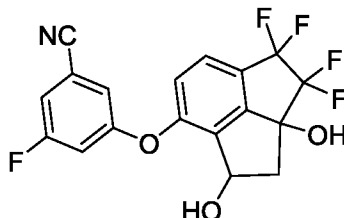
Стадія 2. 3-Фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-їл)окси)бензонїтрил



До перемішуваної суміші 3,3,4,4,7-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-1-ону (200 мг, 0,757 ммоль, 1,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксибензонїтрилу (103,81 мг, 0,757 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (3 мл) додавали Cs₂CO₃ (246,69 мг, 0,76 ммоль, 1,0 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Одержану суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 69,3 %) у вигляді білої напівтвердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 380,0.

Приклад 3

Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-їл)окси)бензонїтрилу

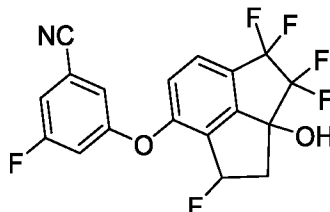


До розчину 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-їл)окси)бензонїтрилу (40 мг, 0,105 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (1 мл) додавали NaBH₄ (7,94 мг, 0,210 ммоль, 2,0 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водн. розчином HCl (2,0 М) за кімнатної температури, доводили до pH=7. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc.

Об'єднані органічні шари промивали водою, висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC, елюювали за допомогою PE/EtOAc (3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (40 мг, 99,5 %) у вигляді безбарвного масла. MS (ES, маса/заряд): $[\text{M}-\text{H}]^- = 382,0$.

5 Приклад 4

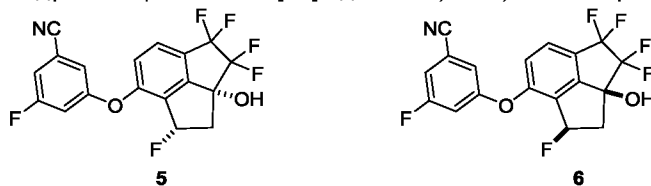
Синтез 3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу [4]



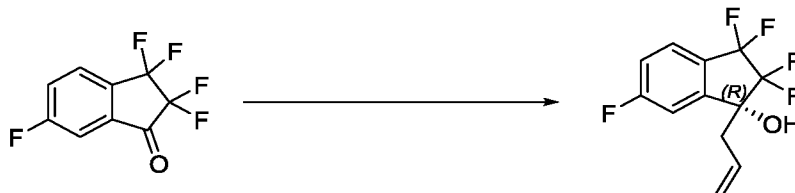
10 До перемішаного розчину 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (20 мг, 0,05 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (0,5 мл) додавали по краплям DAST (6,73 мг, 0,04 ммоль, 0,80 екв.) при -50°C . Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. за температури від -50°C до -40°C . Реакційну суміш гасили за допомогою NaHCO_3 (водн.) і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,3 мг, 21,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[\text{M}-\text{H}]^- = 384,1$.

Приклад 5

20 Синтез 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (5) і 3-фтор-5-(((1R, 2aS)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (6)

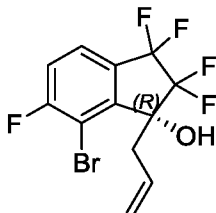


Стадія 1. (R)-1-Аліл-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1Н-інден-1-ол



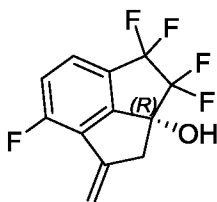
25 До перемішаного розчину $t\text{-BuONa}$ (21,6 мг, 0,225 ммоль, 0,10 екв.) в толуолі (3,0 мл) додавали розчин (S)-2-((3-(трет-бутил)-2-гідроксибензил)аміно)-N,N,3-триметилбутанаміду (275,8 мг, 0,90 ммоль, 0,40 екв.) в толуолі (0,5 мл), потім розчин MeOH (90,2 мг, 2,8 ммоль, 1,25 екв.) в толуолі (0,5 мл) з наступним додаванням розчину 2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1Н-інден-1-ону (0,50 г, 2,25 ммоль, 1,00 екв.) в толуолі (0,5 мл). Після перемішування протягом 15 хв. за кімнатної температури повільно додавали розчин 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-2-ен-1-іл)-1,3,2-діоксаборолану (416,1 мг, 2,48 ммоль, 1,10 екв.) в толуолі (0,5 мл). Одержану суміш перемішували протягом 6,5 год. за 60°C , охолоджували і розбавляли етилацетатом. Після розділення органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою DCM/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,52 г, 87,4 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[\text{M}-1]^- = 263,0$.

Стадія 2. (1R)-7-Бром-2,2,3,3,6-пентафтор-1-(проп-2-ен-1-іл)інден-1-ол



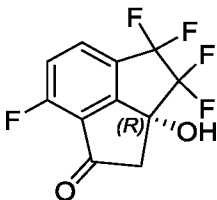
До перемішаного розчину (R)-1-аліл-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу (5,0 г, 18,93 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали по краплях 2,0 М LDA (28,4 мл, 56,8 ммоль, 3,0 екв.) при -40 °С в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 1 год. при -40 °С додавали по краплях розчин тетраброміду вуглецю (7,53 г, 22,71 ммоль, 1,20 екв.) в THF при -40 °С. Одержану суміш перемішували протягом додаткових 10 хв. при -40 °С, потім гасили за допомогою 1,0 М HCl (водн.) (100 мл) при -40 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою MTBE. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-30 %) з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтого масла. Одержаний неочищений продукт додатково очищували за допомогою колонки для обернено-фазової хроматографії, заповненої силікагелем C18 (рухома фаза: ACN у воді, градієнт від 50 % до 95 % за 12 хв.), з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,5 г, 53,9 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 340,9.

Стадія 3. (R)-3,3,4,4,7-Пентафтор-1-метилен-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-ол



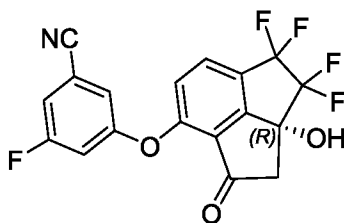
До перемішаної суміші (R)-1-аліл-7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу (3,50 г, 10,20 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (5,0 мл) додавали AcONa (2,51 г, 30,60 ммоль, 3,00 екв.) і Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,83 г, 1,02 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 100 °С в атмосфері азоту, охолоджували і розбавляли водою, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,0 г, 74,8 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 260,9.

Стадія 4. (R)-3,3,4,4,7-Пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-он



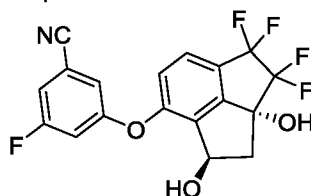
До перемішаної суміші (R)-3,3,4,4,7-пентафтор-1-метилен-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-олу (2,00 г, 7,63 ммоль, 1,00 екв.) у змішаних розчинниках (DCM/MeCN/H₂O=1/1/1,5, 70,0 мл) додавали RuCl₃·H₂O (86,0 мг, 0,38 ммоль, 0,05 екв.) за кімнатної температури. До одержаної суміші додавали порціями NaIO₄ (6,53 г, 30,53 ммоль, 4,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 год. за кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою, потім екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали насиченим розчином Na₂S₂O₃ (водн.), водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували з одержанням неочищеної указаної в заголовку сполуки (1,85 г, 91,8 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 262,9.

Стадія 5. (R)-3-Фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-оксо-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил



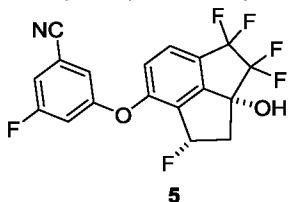
До перемішаного розчину (R)-3,3,4,4,7-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-1-ону (1,85 г, 7,0 ммоль, 1,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксибензонітрилу (0,86 г, 6,30 ммоль, 0,90 екв.) в DMF (20,0 мл) додавали Cs₂CO₃ (2,28 г, 7,00 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили водою при 0 °С, потім екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,95 г, 73,0 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 380,1.

Стадія 6. 3-Фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил

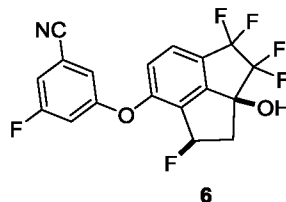


До перемішаного розчину (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (1,95 г, 5,12 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (20,0 мл) додавали порціями NaBH₄ (0,29 г, 7,67 ммоль, 1,50 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 3 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили за допомогою 2,0 М HCl (водн.) при 0 °С, розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,80 г, 91,8 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 382,0.

Стадія 7. 3-Фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил



5



6

До перемішаного розчину 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (384,8 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (5,0 мл) додавали по краплях DAST (185,05 мг, 1,148 ммоль, 1,10 екв.) при -50 °С. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. при -50 °С, потім гасили за допомогою NaHCO₃ (водн.) й екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням неочищеного продукту (приблизно 80 % ee), який очищували за допомогою препаративної хіральної HPLC з одержанням продуктів 5 і 6 у вигляді білих твердих речовин.

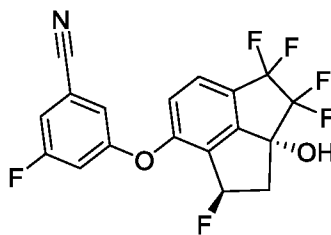
5: MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 384,1. t_R: 1,36 хв.;

6: MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 384,1. t_R: 1,54 хв.

Прилад: Shimadzu LC-20AD; колонка: CHIRALPAK IA-3, 50*4,6 мм, 3 мкм; рухома фаза А: н-гексан (0,1 % TFA); рухома фаза В: Етанол; витрата: 1,0 мл/хв.; конц. фази В: 20,0 %.

Приклад 7

Синтез 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу

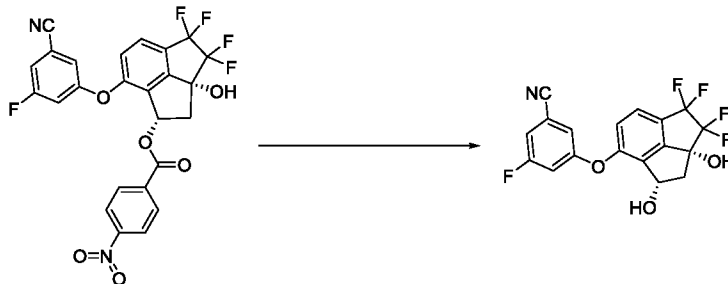


Стадія 1. (1S, 2aR)-7-(3-Ціано-5-фторфенокси)-3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-іл-4-нітробензоат



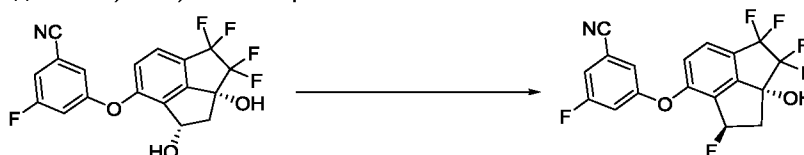
5 До перемішаного розчину 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (150 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітробензойної кислоти (131 мг, 0,78 ммоль, 2,00 екв.) і PPh_3 (205 мг, 0,78 ммоль, 2,00 екв.) в THF (4,0 мл) додавали по краплях DEAD (136 мг, 0,78 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту, потім розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (160 мг, 76,8 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[\text{M}-\text{H}]^- = 531,0$.

Стадія 2. 3-Фтор-5-(((1S, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрil



20 До перемішаної суміші (1S, 2aR)-7-(3-ціано-5-фторфенокси)-3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-іл-4-нітробензоату (130 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.), H_2O (0,4 мл) і THF (2,0 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 мг, 0,36 ммоль, 1,50 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури, потім концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли у воді і суміш підкислювали до $\text{pH}=5$ за допомогою 1,0 M HCl (водн.). Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 85,5 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[\text{M}-\text{H}]^- = 382,0$.

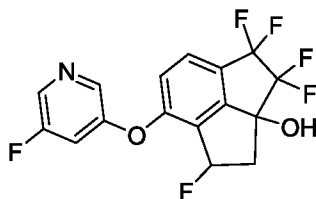
30 Стадія 3. 3-Фтор-5-(((1R, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрil



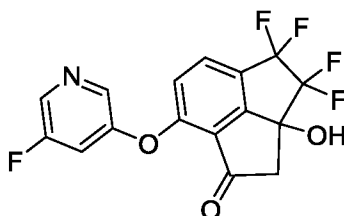
До перемішаного розчину 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (2,0 мл) додавали по краплях розчин DAST (21 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (0,5 мл) при -50 °С. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. за температури від -40 до -50 °С, потім гасили за допомогою NaHCO₃ (водн.). Суміш екстрагували за допомогою DCM і об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,2 мг, 4,4 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 384,1.

Приклад 8

Синтез 1,3,3,4,4-пентафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-олу

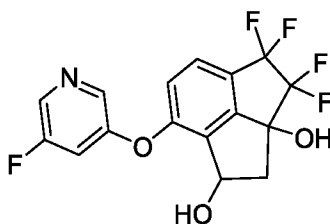


Стадія 1. 3,3,4,4-Тетрафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-он



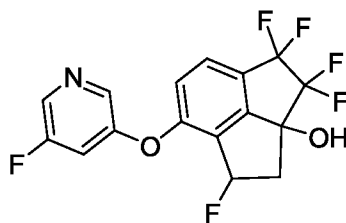
До перемішаної суміші 3,3,4,4,7-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-ону (95 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.) і 5-фторпіридин-3-олу (41 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (2,00 мл) додавали Cs₂CO₃ (128,90 мг, 0,40 ммоль, 1,10 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 4 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили водою при 0 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc=3/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 66 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 358,1.

Стадія 2. 3,3,4,4-Тетрафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-1,2a-діол



До перемішаного розчину 3,3,4,4-тетрафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-ону (85 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (1,50 мл) додавали NaBH₄ (18 мг, 0,48 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (водн.) при 0 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-60 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 93,7 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 360,1.

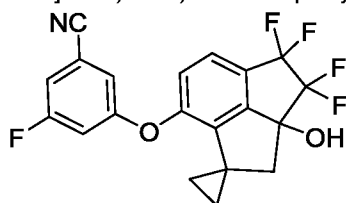
Стадія 3. 1,3,3,4,4-Пентафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-ол



До перемішаного розчину 3,3,4,4-тетрафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2аН-циклопента[сd]інден-1,2а-діолу (30 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.) в THF (1,00 мл) додавали DAST (20 мг, 0,12 ммоль, 1,50 екв.) при -50 °С в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 2 год. за температури від -50 до -30 °С реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ (водн.) а 0 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (3 мг, 10 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 362,1.

Приклад 9

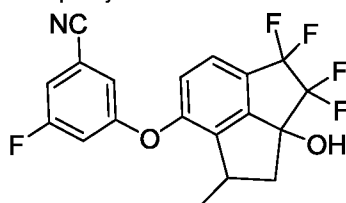
Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідроспіро-циклопента[сd]інден-1,1'-циклопропан]-7-іл)окси)бензонітрилу



До перемішаної суміші діетилцинку (0,53 мл, 0,53 ммоль, 1,0 М у гексані) в DCM (3 мл) додавали по краплях TFA (60 мг, 0,526 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 10 хв. при 0 °С. До вказаної вище суміші додавали по краплях CH₂Cl₂ (141 мг, 0,53 ммоль, 4,0 екв.) при 0 °С. Одержану суміш перемішували протягом додаткових 10 хв. при 0 °С з наступним додаванням 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (50 мг, 0,132 ммоль, 1,00 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при 0 °С, потім перемішували протягом додаткової 1 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували за допомогою CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,6 мг, 10,8 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 392,1.

Приклад 10

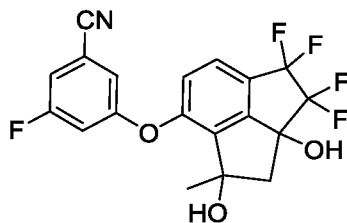
Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу



До перемішаної суміші 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (30 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.) і фенілсульфіду (1,47 мг, 0,008 ммоль, 0,10 екв.) в етилацетаті (3 мл) і CH₃OH (3 мл) додавали 10 % Pd/C (20 мг) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 48 год. за кімнатної температури в атмосфері водню, потім фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (9 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 380,1.

Приклад 11

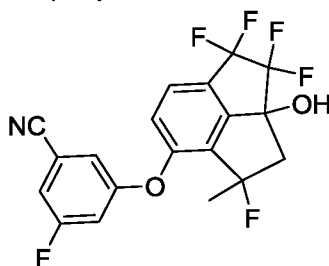
Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу



До перемішаного розчину 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (20 мг, 0,05 ммоль, 1,00 екв.) в THF (0,60 мл) додавали по краплях бром(метил)магній (1,0 М, 0,16 мл, 0,16 ммоль, 3,05 екв.) при -78 °С в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. за -78 °С в атмосфері азоту, потім гасили за допомогою насиченого NH₄Cl (водн.) (2 мл) при -78 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (10 мг, 48,0 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 396,2.

Приклад 12

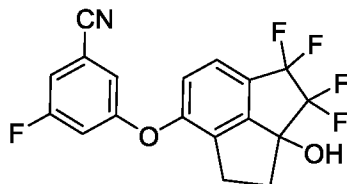
Синтез 3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу



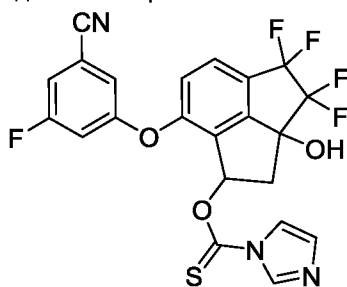
До перемішаної суміші 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-1-метил-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (30 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (1,5 мл) додавали по краплях DAST (12 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.) при -50 °С в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 1,5 год. за температури від -50 до -40 °С в атмосфері азоту, потім гасили за допомогою насиченого розчину NaHCO₃ (водн.) при 0 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM і об'єднані органічні шари промивали водою і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і неочищену речовину очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,3 мг, 14,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 398,1.

Приклад 13

Синтез 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу



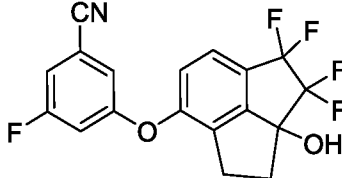
Стадія 1. О-(7-(3-ціано-5-фторфенокси)-3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-1-іл)-1Н-імідазол-1-карбонілат



До перемішаного розчину 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-

тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) і DMAP (6 мг, 0,05 ммоль, 0,20 екв.) в DCE (2,0 мл) додавали ді(1H-імідазол-1-іл)метантіон (56 мг, 0,31 ммоль, 1,20 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували і залишок очищували за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 62 %). MS (ES, маса/заряд): $[M+H]^+ = 494,1$.

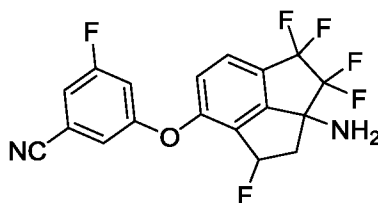
Стадія 2. 3-Фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил



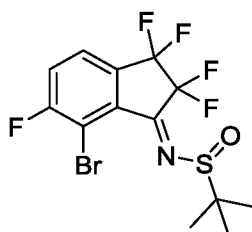
До перемішаного розчину О-(7-(3-ціано-5-фторфенокси)-3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-іл)-1H-імідазол-1-карбоніату (65 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) і Bu_3SnH (115 мг, 0,40 ммоль, 3,00 екв.) в толуолі (2,0 мл) додавали AIBN (65 мг, 0,40 ммоль, 3,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. за 50 °C, охолоджували, розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc=2/1) і препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (12 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 366,2$.

Приклад 14

Синтез 3-((2a-аміно-1,3,3,4,4-пентафтор-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрилу

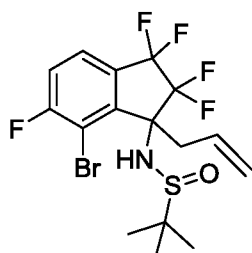


Стадія 1. N-(7-Бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



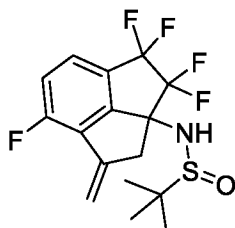
До перемішуваної суміші 7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (1,00 г, 3,32 ммоль, 1,00 екв.) і 2-метилпропан-2-сульфінаміду (0,81 г, 6,64 ммоль, 2,00 екв.) в THF (20,0 мл) додавали $Ti(OEt)_4$ (3,03 г, 13,29 ммоль, 4,00 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 4 год. за 75 °C реакційну суміш охолоджували і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-60 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (900 мг, 67,0 %) у вигляді коричневого масла. MS (ES, маса/заряд): $[M+1]^+ = 404,0$.

Стадія 2. N-(1-Аліл-7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



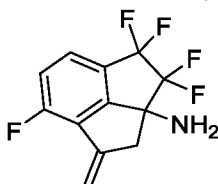
До перемішаного розчину N-(7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (900 мг, 2,23 ммоль, 1,00 екв.) в THF (15,0 мл) додавали алілмагнію бромід (2,0 M, 1,34 мл, 2,70 ммоль, 1,20 екв.) за 0 °C. Після перемішування протягом 1,5 год. за 0 °C реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (водн.) при 0 °C, потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-50 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (750 мг, 75,5 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 446,1.

Стадія 3. 2-Метил-N-(3,3,4,4,7-пентафтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-іл)пропан-2-сульфінамід



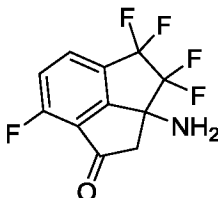
До перемішаної суміші N-(1-аліл-7-бром-2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (750 мг, 1,68 ммоль, 1,00 екв.) і Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (137 мг, 0,17 ммоль, 0,10 екв.) в DMF (15,0 мл) додавали NaOAc (414 мг, 5,05 ммоль, 3,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 1,5 год. за 100 °C реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (10 %-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (450 мг, 73,3 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 366,1.

Стадія 4. 3,3,4,4,7-Пентафтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-амін



До перемішаного розчину 2-метил-N-(3,3,4,4,7-пентафтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-іл)пропан-2-сульфінамід (150 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) в 1,4-діоксані (1,0 мл) додавали розчин HCl в 1,4-діоксані (4,0 M, 1,00 мл, 4,0 ммоль, 9,74 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 5 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили за допомогою NaHCO₃ (водн.) за кімнатної температури й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-60 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 79,3 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 262,1.

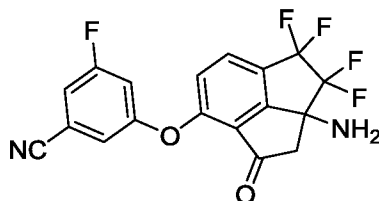
Стадія 5. 2a-Аміно-3,3,4,4,7-пентафтор-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-1-он



До перемішаної суміші 3,3,4,4,7-пентафтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-аміну (85 мг, 0,325 ммоль, 1,00 екв.) і NaIO₄ (278 мг, 1,30 ммоль, 4,00 екв.) в CH₃CN (0,50 мл) і DCM (0,50 мл) додавали воду (0,75 мл) і RuCl₃·H₂O (7,34 мг, 0,03 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 год. за кімнатної температури одержану суміш розбавляли за допомогою DCM. Органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищували за допомогою препаративної TLC

(PE/EtOAc=3/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (45 мг, 52,5 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[M-1]^- = 261,9$.

Стадія 6. 3-((2а-Аміно-3,3,4,4-тетрафтор-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрил



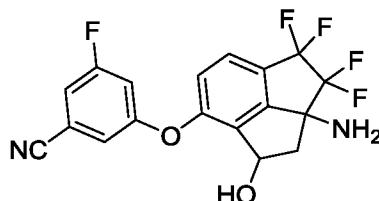
5

До перемішуваної суміші 2а-аміно-3,3,4,4,7-пентафтор-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-1-ону (40 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксibenзонітрилу (21 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (1,00 мл) додавали Cs_2CO_3 (50 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 1,5 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc=3/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (35 мг, 60,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M+1]^+ = 381,1$.

10

15

Стадія 7. 3-((2а-Аміно-3,3,4,4-тетрафтор-1-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрил

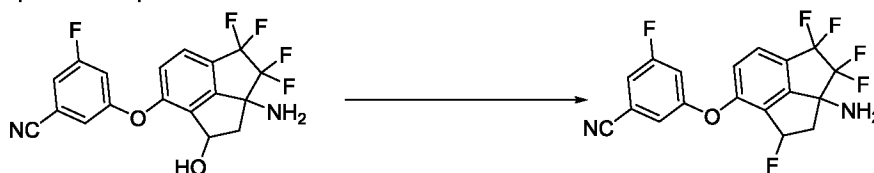


До перемішуваного розчину 3-((2а-аміно-3,3,4,4-тетрафтор-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрилу (35 мг, 0,09 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (0,50 мл) додавали NaBH_4 (5 мг, 0,13 ммоль, 1,4 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 0,5 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (водн.) при 0°C і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-60 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (30 мг, 85,3 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[M+1]^+ = 383,1$.

20

25

Стадія 8. 3-((2а-Аміно-1,3,3,4,4-пентафтор-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрил



30

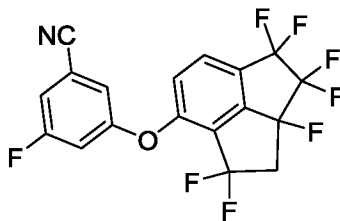
До перемішуваного розчину 3-((2а-аміно-3,3,4,4-тетрафтор-1-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрилу (25 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (1,0 мл) додавали DAST (16 мг, 0,10 ммоль, 1,5 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) при 0°C і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (6 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M+1]^+ = 385,1$.

35

Приклад 15

40

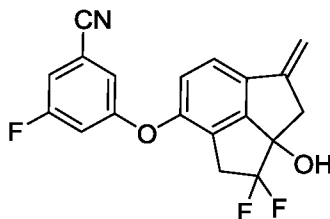
Синтез 3-фтор-5-((1,1,2а, 3,3,4,4-гептафтор-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу



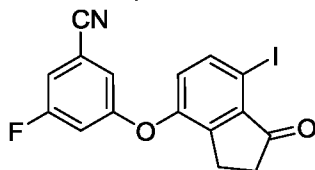
До перемішуваної суміші 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (30 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (1,0 мл) додавали 4-трет-бутил-2,6-диметилфенілсірки трифторид (59 мг, 0,24 ммоль, 3,00 екв.) і піридину гідрофторид (0,05 мл, 65 %-70 %) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 24 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту, потім розбавляли водою й екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали водою і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (9,9 мг, 31,1 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 404,1.

Приклад 16

Синтез 3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-метилден-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу

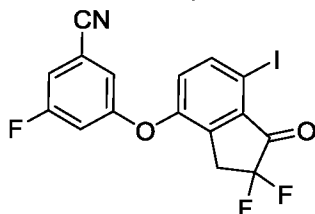


15 Стадія 1. 3-Фтор-5-((7-йод-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)окси)бензонітрил



У круглодонну колбу об'ємом 2 л додавали 3-фтор-5-((1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)окси)бензонітрил (28 г, 104,77 ммоль, 1,00 екв.), F-TEDA-BF₄ (33 г, 93,15 ммоль, 0,89 екв.) і CH₃CN (840 мл). До цього перемішovanого розчину додавали по краплях розчин I₂ (24 г, 94,56 ммоль, 0,90 екв.) в CH₃CN (560 мл) при 60 °С. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували під вакуумом. До залишку додавали етилацетат (250 мл) й одержану суміш перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури й осаджені тверді речовини збирали шляхом фільтрації і промивали за допомогою Et₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (16,8 г, 40,8 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M+H]⁺ = 394,0.

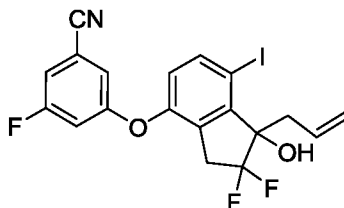
Стадія 2. 3-((2,2-Дифтор-7-йод-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)окси)-5-фторбензонітрил



До перемішуваної суміші 3-фтор-5-((7-йод-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)окси)-бензонітрилу (3,600 г, 9,15 ммоль, 1,00 екв.) і бутан-1-аміну (6,7 г, 91,57 ммоль, 10,00 екв.) в толуолі (90 мл) додавали по краплях TFA (209 мг, 1,83 ммоль, 0,20 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 100 °С в атмосфері азоту, потім концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в CH₃CN (90 мл) з наступним додаванням Na₂SO₄ (5,2 г, 36,62 ммоль, 4,00 екв.) і F-TEDA-BF₄ (6,5 г, 18,31 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С, розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії

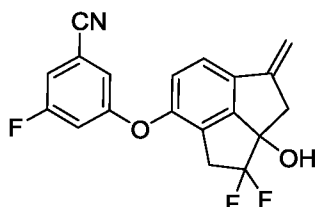
на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,60 г, 40,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3. 3-((1-Аліл-2,2-дифтор-1-гідрокси-7-йод-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)окси)-5-фторбензонітрил



До перемішуваної суміші 3-((2,2-дифтор-7-йод-1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)окси)-5-фторбензонітрилу (449 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.) і алілброміду (253,15 мг, 2,093 ммоль, 2,00 екв.) в THF (10 мл) додавали піридин (165,52 мг, 2,09 ммоль, 2,00 екв.) і (1S, 2R)-2-аміно-1,2-дифенілетанол (446,30 мг, 2,09 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Потім в розчин додавали порошок індію (240,26 мг, 2,09 ммоль, 2,00 екв.) і одержану суміш перемішували протягом 8 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш фільтрували й осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (9:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (430 мг, 87,2 %) у вигляді жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 470,0$.

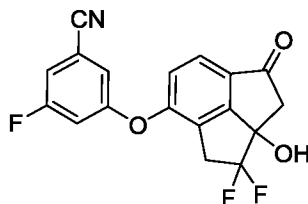
Стадія 4. 3-((3,3-Дифтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопєнта[сd]їнден-5-їл)окси)-5-фторбензонітрил



До перемішуваного розчину 3-((1-аліл-2,2-дифтор-1-гідрокси-7-йод-2,3-дигідро-1H-інден-4-їл)окси)-5-фторбензонітрилу (430 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.) і NaOAc (225 мг, 2,74 ммоль, 3,00 екв.) в DMF (10 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (75 мг, 0,09 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 100 °C в атмосфері азоту, потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc і фільтрат промивали за допомогою H₂O, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (223 мг, 71,2 %) у вигляді жовтого масла.

Приклад 17

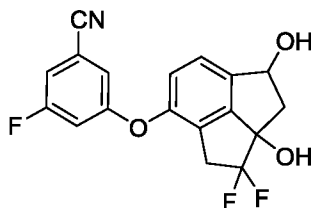
Синтез 3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопєнта[сd]їнден-5-їл)окси)-5-фторбензонітрилу



У 2-горлу круглодонну колбу об'ємом 25 мл додавали 3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-метилєн-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопєнта[сd]їнден-5-їл)окси)-5-фторбензонітрил (210 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), DCM (2,0 мл), MeCN (2,0 мл) і H₂O (3,0 мл) за кімнатної температури. Потім в розчин додавали RuCl₃·H₂O (7 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.). До вказаної вище суміші додавали порціями NaIO₄ (523 мг, 2,45 ммоль, 4,00 екв.) протягом 2 хв. за кімнатної температури й одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM і об'єднані органічні шари промивали за допомогою Na₂S₂O₃ (водн.), H₂O і сольового розчину, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (107 мг, 50,7 %) у вигляді жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[2M-H]^- = 689,1$.

Приклад 18

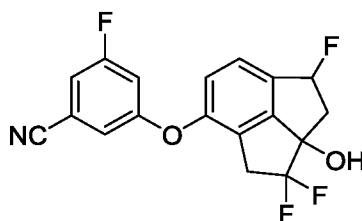
Синтез 3-((3,3-дифтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу



У герметично закорковувану пробірку об'ємом 8 мл додавали 3-((3,3-дифтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрил (100 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.) і MeOH (2,00 мл) за кімнатної температури. До вказаної вище суміші порціями додавали NaBH₄ (22 мг, 0,58 ммоль, 2,0 екв.) при 0 °С і одержану суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою при 0 °С і нейтралізували до pH=7 за допомогою водного розчину HCl (1,0 M). Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM і об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc=5/1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (78 мг, 77,6 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 19

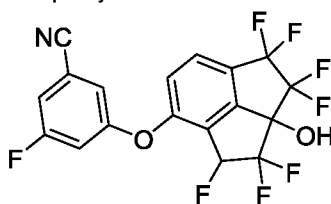
Синтез 3-фтор-5-((1,3,3-трифтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу



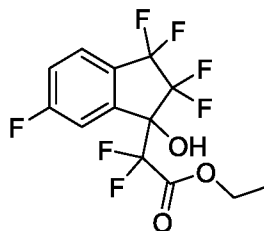
До перемішуваного розчину 3-((3,3-дифтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу (20 мг, 0,06 ммоль, 1,00 екв.) в THF (0,50 мл) додавали по краплях розчин DAST (9,35 мг, 0,06 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (0,2 мл) при -50 °С в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при -50 °С в атмосфері азоту, потім гасили водою при -40 °С. Суміш нейтралізували до pH=7 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃ (водн.), потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5,7 мг, 28,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [2M-H]⁻ = 697,2.

Приклад 20

Синтез 3-фтор-5-((1,1,2,2,3,3,4-гептафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу



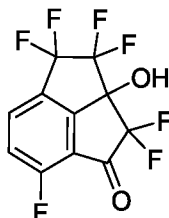
Стадія 1. Етил-2,2-дифтор-2-(2,2,3,3,6-пентафтор-1-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл)ацетат



Суміш 2,2,3,3,6-пентафтор-2,3-дигідро-1Н-інден-1-ону (10,0 г, 45,02 ммоль, 1,00 екв.), In (7,7 г, 67,06 ммоль, 1,5 екв.) і етил-2-бром-2,2-дифторацетату (13,7 г, 67,5 ммоль, 1,50 екв.) в THF (150 мл) перемішували протягом 16 год. при 60 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш гасили

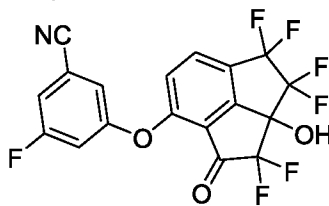
водним розчином HCl (2,0 М, 50 мл) за кімнатної температури й одержану суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EA (5/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,0 г, 51,3 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 345,0

Стадія 2. 1,1,2,2,3,3,5-Гептафтор-2а-гідрокси-1,2,2а, 3-тетрагідро-4Н-циклопента[сd]інден-4-он



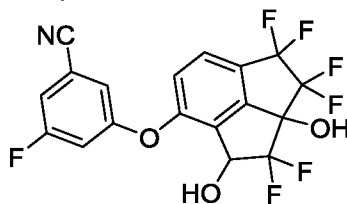
До перемішаного розчину етил-2,2-дифтор-2-((2,2,3,3,6-пентафтор-1-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл)ацетату (500 мг, 1,44 ммоль, 1,00 екв.) в THF (10 мл) додавали по краплях LDA (2,2 мл, 4,40 ммоль, 2,0 М, 3,06 екв.) при -78 °С в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °С і потім гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (10 мл) при -78 °С. Одержану суміш екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EA (3/1) з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаного в заголовку продукту (34 мг, 7,8 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 298,9

Стадія 3. 3-Фтор-5-((1,1,2,2,3,3-гексафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрил



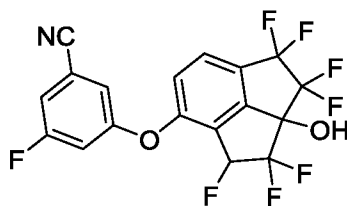
Суміш 1,1,2,2,3,3,5-гептафтор-2а-гідрокси-1,2,2а, 3-тетрагідро-4Н-циклопента[сd]інден-4-ону (100 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (217 мг, 0,67 ммоль, 2,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксибензонітрилу (50 мг, 0,36 ммоль, 1,10 екв.) в DMF (2 мл) перемішували протягом 1 год. при -10 °С в атмосфері N₂. Неочищену реакційну суміш застосовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 416,0.

Стадія 4. 3-Фтор-5-((1,1,2,2,3,3-гексафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрил



До перемішаного розчину неочищеного 3-фтор-5-((1,1,2,2,3,3-гексафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу (0,33 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (2 мл) додавали порціями NaBH₄ (25 мг, 0,66 ммоль, 2,00 екв.) при -10 °С в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при -10 °С і потім гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Одержану суміш екстрагували етилацетатом й об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EA (3/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 63,6 %) за дві стадії у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 418,0.

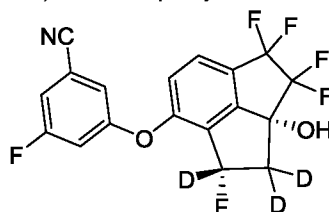
Стадія 5. 3-Фтор-5-((1,1,2,2,3,3,4-гептафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрил



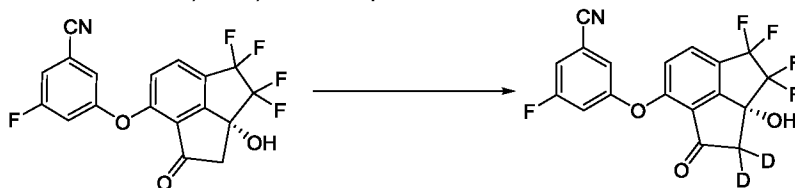
До перемішаного розчину 3-фтор-5-((1,1,2,2,3,3-гексафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу (50 мг, 0,12 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (1,0 мл) додавали по краплях DAST (38 мг, 0,24 ммоль, 2,00 екв.) при -20 °С в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NaHCO₃. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM і об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (14 мг, 27,5 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 420,0.

Приклад 21

Синтез 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1,2,2-d3)окси)бензонітрилу

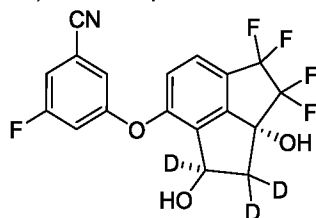


Стадія 1. (R)-3-Фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-2,2-d2)окси)бензонітрил



До перемішаної суміші (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (3,0 г, 7,87 ммоль, 1,00 екв.) в THF (60 мл) додавали по краплях розчин NaOD (645 мг, 15,737 ммоль, 2,00 екв.) в D₂O (24 мл) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 4 год. за кімнатної температури, потім розбавляли за допомогою D₂O і екстрагували за допомогою MTBE. Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EA (3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,3 г, 76,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 382,1.

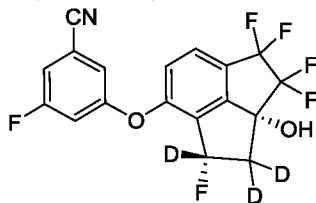
Стадія 2. 3-Фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1,2,2-d3)окси)бензонітрил



До перемішаної суміші (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-2,2-d2)окси)бензонітрилу (1,5 г, 3,883 ммоль, 1,00 екв.) в CD₃OD (15 мл) додавали NaBD₄ (329 мг, 7,827 ммоль, 2,00 екв.) при 5 °С. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури, потім гасили за допомогою D₂O за кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували за допомогою MTBE і об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі,

елюювали за допомогою PE/EA (3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,5 г, 99,2 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 385,1$.

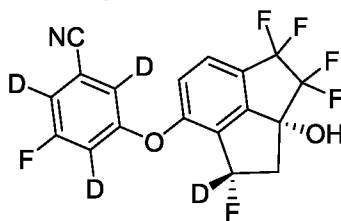
Стадія 3. 3-Фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл-1,2,2-d3)окси)бензонітрил



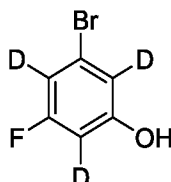
До перемішуваної суміші 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл-1,2,2-d3)окси)бензонітрилу (1,5 г, 3,88 ммоль, 1,00 екв.) в THF (21 мл) додавали по краплях DBU (1,18 г, 7,77 ммоль, 2,00 екв.) і піридин-2-сульфонілфторид (814 мг, 5,05 ммоль, 1,30 екв.) в THF (2 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту, потім концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі за допомогою PE/EA (4:1). Одержаний продукт додатково очищували за допомогою хіральної препаративної HPLC з одержанням оптично чистої указаної в заголовку сполуки (740 мг, 49,1 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 387,1$.

Приклад 22

Синтез 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл-1-d)окси)бензонітрил-2,4,6-d3

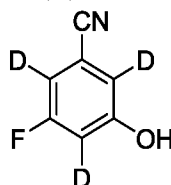


Стадія 1. 3-Бром-5-фторфен-2,4,6-d3-ол



У герметично закорковувану пробірку об'ємом 40 мл додавали 3-бром-5-фторфенол (5,00 г, 26,18 ммоль, 1,00 екв.) і 60 % D_2SO_4 (13,09 г, 78,53 ммоль, 3,00 екв.) в D_2O за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 18 год. при 75 °C, потім повільно виливали на лід. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту. Продукт додавали в 60 % D_2SO_4 в D_2O і вказану вище процедуру повторювали ще 4 рази з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,20 г, вихід 82,7 %) у вигляді жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 191,9$.

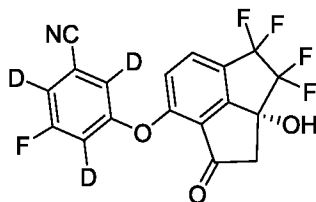
Стадія 2. 3-Фтор-5-гідроксибензонітрил-2,4,6-d3



До перемішуваного розчину 3-бром-5-фторфен-2,4,6-d3-олу (100 мг, 0,515 ммоль, 1,00 екв.) і $Zn(CN)_2$ (121 мг, 1,03 ммоль, 2,0 екв.) в DMF (2,0 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (60 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 100 °C в атмосфері азоту і потім гасили водою за кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за

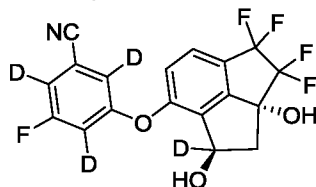
зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (37 мг, 51,2 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 139,0$.

Стадія 3. (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил-2,4,6- d_3



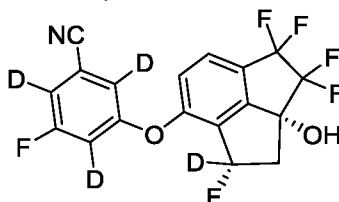
До перемішуваної суміші (R)-3,3,4,4,7-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-1-ону (179 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) і 3-фтор-5-гідроксибензонітрил-2,4,6- d_3 (95 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) в DMF (3,5 мл) додавали Cs_2CO_3 (221 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 год. за кімнатної температури реакційну суміш гасили водою при 0 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали за допомогою H_2O , сольового розчину і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (170 мг, 65,3 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 383,0$.

Стадія 4. 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1-д)окси)бензонітрил-2,4,6- d_3



До перемішуваної суміші (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрил-2,4,6- d_3 (170 мг, 0,442 ммоль, 1,00 екв.) в CD_3OD (3,5 мл) додавали порціями $NaBD_4$ (37 мг, 0,885 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури, розбавляли за допомогою D_2O (3,0 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою EtOAc/PE (0-40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 70,0 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[2M-H]^- = 773,1$.

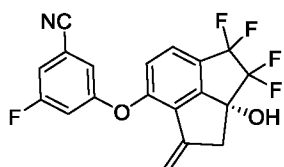
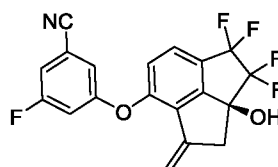
Стадія 5. 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1-д)окси)бензонітрил-2,4,6- d_3



До перемішуваної суміші 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл-1-д)окси)бензонітрил-2,4,6- d_3 (125 мг, 0,32 ммоль, 1,00 екв.) в THF (1,6 мл) додавали по краплях DBU (98 мг, 0,65 ммоль, 2,00 екв.) і піридин-2-сульфонілфторид (68 мг, 0,42 ммоль, 1,30 екв.) в THF (0,4 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакційний розчин очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали за допомогою PE/EtOAc (4:1) з наступним очищенням за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (10 мг, 8,0 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): $[M-H]^- = 388,1$.

Приклад 23

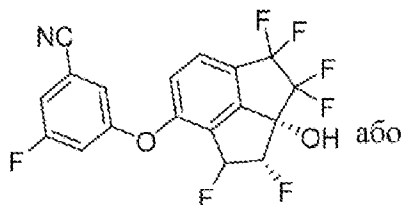
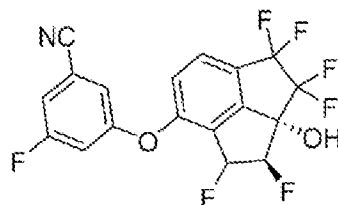
Синтез (R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилден-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу [23a] і (S)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилден-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу [23b]

**23a****23b**

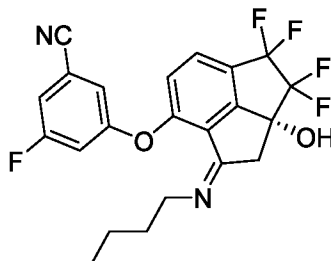
До перемішуваної суміші (R)-3,3,4,4,7-пентафтор-1-метиле-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-олу (400 мг, 1,53 ммоль, 1,0 екв., ~80 % ee) і 3-фтор-5-гідроксибензонітрилу (209 мг, 1,53 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (10 мл) додавали Cs₂CO₃ (497 мг, 1,53 ммоль, 1,0 екв.) за кімнатної температури і одержану суміш перемішували протягом 24 год. при 100 °C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури її фільтрували. Фільтрат очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням 131 мг продукту у вигляді суміші енантіомерів. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC [колонка: CHIRALPAK OD-3, 50*4,6 мм, 3 мкм OD30CC-QE001, витрата: 1,0 мл/хв.; температура термостата: 25 °C; рухома фаза A: н-гексани; рухома фаза B: етанол; конц. фази B: 10 %) з одержанням 23a (65 мг, 11,2 %) MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 378,0. tR: 1,34 хв. та 23b (6 мг, 1,0 %); MS (ES, маса/заряд): [M-H]⁻ = 378,0. tR: 1,77 хв.

Приклад 24

Синтез 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу [24a] і 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу [24b]

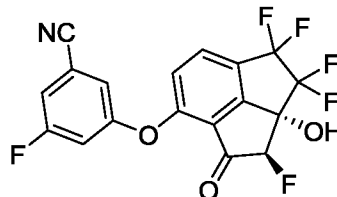
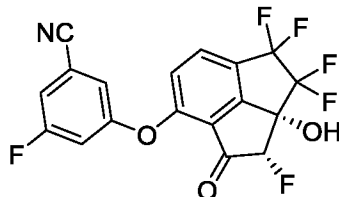
**24a****24b**

Стадія 1. (R)-3-((4-(Бутиліміно)-1,1,2,2-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрил



Розчин (R)-3-фтор-5-(((1,1,2,2-тетрафтор-2a-гідрокси-4-оксо-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу (700 мг, 1,84 ммоль, 1,0 екв., ~80 % ee), TFA (42 мг, 0,37 ммоль, 0,2 екв.) і бутиламіну (1343 мг, 18,36 ммоль, 10,0 екв.) в толуолі (15 мл) перемішували протягом 16 год. при 100 °C в атмосфері N₂. Одержану суміш концентрували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,0 г, неочищена) у вигляді світло-коричневого масла, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії. MS (ES, маса/заряд): [M+1]⁺ = 437,2.

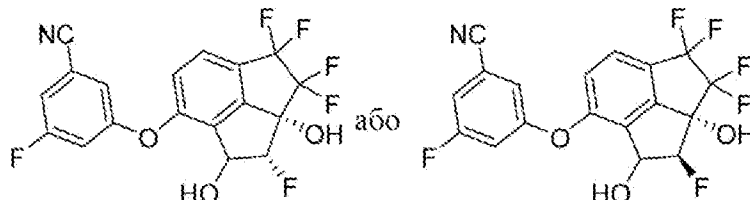
Стадія 2. 3-Фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2a-гідрокси-4-оксо-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил і 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2a-гідрокси-4-оксо-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил



Суміш (R)-3-((4-(бутиліміно)-1,1,2,2-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a, 3,4-тетрагідро-1H-

циклопента[cd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу (1,0 г, неочищений, 1,84 ммоль, 1,0 екв.), сульфату натрію (651 мг, 4,58 ммоль, 2,5 екв.) і Selectfluor (1,05 г, 2,96 ммоль, 1,6 екв.) в MeCN (15 мл) перемішували протягом 4 год. при 60 °C в атмосфері N₂. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням 150 мг одного ізомеру і 300 мг іншого ізомеру. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 397,9.

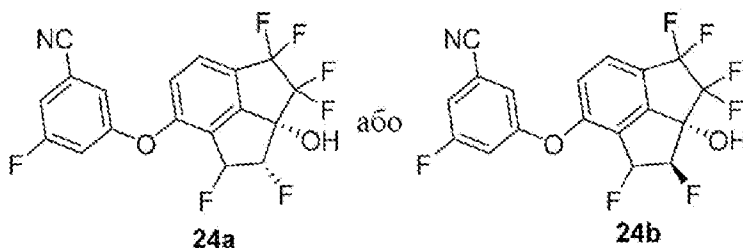
Стадія 3. 3-Фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил і 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил



3-Фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил перетворювали на 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил відповідно наступним чином.

До перемішаного розчину 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу або 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідрокси-4-оксо-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу (1,0 екв.) в MeOH додавали порціями NaBH₄ (2,0 екв.) при 0 °C в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Одержану суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу відповідно у вигляді світло-жовтого масла. MS (ES, маса/заряд): [2M-1]⁻ = 801,2.

Стадія 4. 3-Фтор-5-(((2aS, 3S)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил

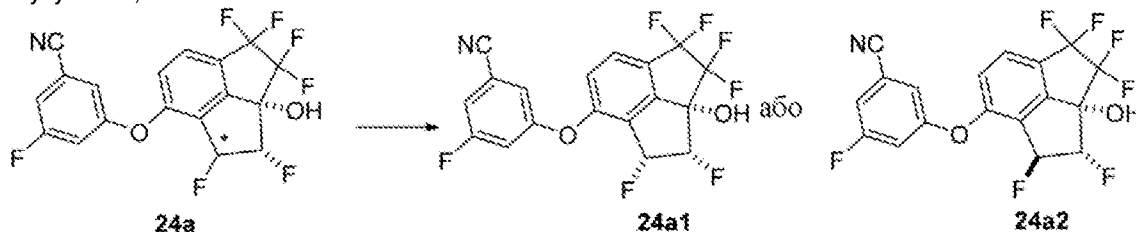


3-Фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрил перетворювали на 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил наступним чином.

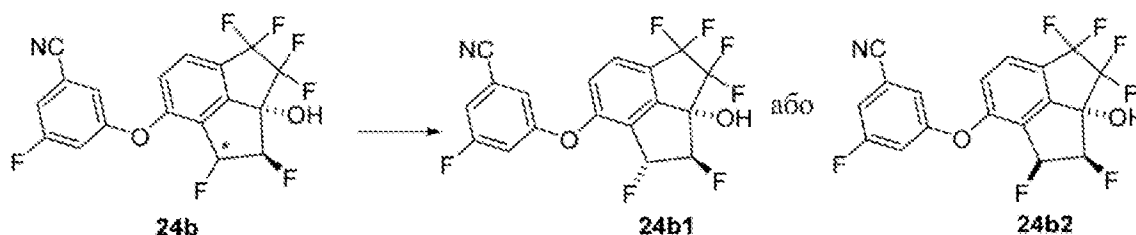
До перемішаного розчину 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а, 4-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу (1,0 екв.) в DCM додавали по краплях DAST (1,5 екв.) при -40 °C в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при -40 °C, гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений

продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням 3-фтор-5-(((2aS, 3S)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу або 3-фтор-5-(((2aS, 3R)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу відповідно у вигляді світло-жовтої
5 твердої речовини. MS (ES, маса/заряд): [M-1]⁻ = 402,0.

Оскільки стереохімію за *C сполуки 24a і 24b не визначали, сполука 24a являє собою або сполуку 24a1, або 24a2.



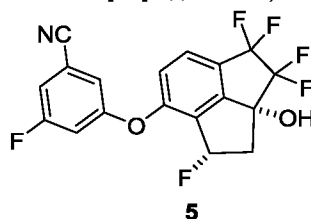
Подібним чином сполука 24b являє собою сполуку 24b1 або 24b2.



10

Приклад 25

Синтез і визначення характеристик поліморфу 3-фтор-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу (сполука 5)



У 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 3000 мл додавали 3-фтор-5-(((1R, 2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а, 3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил (350 г, 0,762 моль, 1,0 екв.) і DBU (232,1 г, 1,53 моль, 2,0 екв.) в THF (3,5 л) за кімнатної температури. До цього розчину додавали по краплях розчин піридин-2-сульфонілфториду (159,7 г, 0,991 ммоль, 1,3 екв.) в THF (700 мл) при 10~15 °C. Одержану суміш перемішували
15 протягом 12 год. за кімнатної температури, потім розбавляли водою і EtOAc. Суспензію фільтрували через силікагель і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 20/1 до 7/1) з одержанням неочищеного продукту (400 г) у вигляді брудно-білої твердої речовини. Неочищений продукт розділяли за допомогою SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм*50 мм, 10 мкм) з одержанням 250 г неочищеного продукту. До неочищеного продукту додавали гептан (1,0 л) і суміш перемішували за 40 °C протягом 2 годин. Суміш фільтрували з одержанням чистого указанного в заголовку продукту (230 г).

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм I.D., 3 мкм, рухома фаза: фаза А, CO₂; фаза В, EtOH (0,05 % DEA), градієнтне елювання: В в А від 5 % до 40 %; витрата: 3 мл/хв. темп. колонки: 35 °C; протитиск: 100 бар; t_R: 0,904 хв.

Визначення характеристик поліморфу

Сполуку 5 (15,5 мг) додавали до 0,4 мл суміші н-пентанол/гептан (9:1) при 50 °C. Після перемішування суміші протягом 3 днів тверду речовину збирали шляхом фільтрації з одержанням кристалічної форми А. XRPD-дифрактограми одержували за допомогою рентгенівського дифрактометра (Bruker D8 Advance) із застосуванням спадаючого променя Cu Kα (1,5418 Å) від генератора, що працює при 40 кВ і 40 мА. Система оснащена детектором

LyngEye. Зразки сполуки 5 сканували в діапазоні значень 2θ від 3 до 40° при величині кроку 2θ $0,02^\circ$. Дані аналізували із застосуванням DIFFRAC plus Evaluation Package Release 2010. XRPD-спектр кристалічної форми А показаний на фіг. 1. Список піків для XRPD-спектра, значення кута дифракції (2-тета), вказані в градусах, наведені в таблиці А нижче.

5

Таблиця А

Список піків кристалічної сполуки,
виділеної із суміші н-пентанол/гептан

Кут (2-тета, °)	Значення d (Å)	Інтенсивність, %
9,218	9,58568	6,9
10,052	8,79243	19,5
11,411	7,74819	21,6
12,879	6,86835	21,6
13,651	6,48143	15,2
13,978	6,33061	3,5
15,395	5,7509	3,8
15,846	5,58834	100
16,562	5,3484	9,8
17,395	5,09397	6,7
17,979	4,92982	10,2
18,584	4,77076	25,3
19,594	4,52691	15,3
20,136	4,40626	24,3
20,685	4,29058	4
21,007	4,2255	3,9
21,408	4,14731	13,2
21,715	4,08942	18,5
22,057	4,02673	10,6
22,565	3,93724	5,3
23,769	3,74035	3
24,102	3,68944	4,5
25,044	3,5528	14,7
25,994	3,4251	13,9
26,713	3,33449	3,4
27,163	3,28031	6,4
27,56	3,23386	4,4
27,837	3,20233	3,8
28,188	3,16328	7,3
29,034	3,07303	6,2
29,6	3,01548	9,3
30,072	2,96922	4,4
30,633	2,91612	3
31,017	2,88094	2,9
31,666	2,82336	3,5
31,892	2,80383	4
32,352	2,76497	5,1
33,619	2,66365	5,4
34,196	2,62001	3,3
34,642	2,58727	4,3
35,39	2,53433	3,2
35,845	2,50315	3,3

За допомогою кристалізації сполуки 5 в нижченаведених умовах також одержували форму А.

Спосіб А

Сполуку 5 (15 мг/мл) розчиняли в MeOH, IPA, MTBE, EtOAc, IPAc або толуолі та забезпечували випаровання розчинів за кімнатної температури з одержанням сполуки 5 у вигляді кристалічної твердої речовини. XRPD-аналіз показав, що кристалічна тверда речовина являла собою форму А.

5 Спосіб В

Сполуку 5 (~10 мг) додавали в 0,5 мл антирозчинника при 50 °С і потім додавали розчинник для розчинення твердої речовини, як показано у таблиці В нижче. Суміш фільтрували і розчин повільно охолоджували до кімнатної температури і перемішували за кімнатної температури протягом одного дня. Кристали відфільтровували і проводили XRPD-аналіз.

10

Таблиця В

Антирозчинник	Розчинник	Форма кристала
Вода	EtOH	Форма А
Вода	IPA	Форма А
Гептан	EtOH	Форма А
Гептан	IPA	Форма А
Гептан	Толуол	Форма А

Спосіб С

Сполуку 5 розчиняли у розчиннику і антирозчинник додавали з перемішуванням за кімнатної температури, 50 °С або на льодовій бані, як показано у таблиці С нижче. Кристалізовану тверду речовину відфільтровували і визначали її характеристики за допомогою XRPD.

15

Таблиця С

Сполука №	Структура	Антирозчинник	Форма кристала
21.18	Гептан-EtOAc (3:2), 0,4 мл	Гептан, 1 мл	Форма А
11.20	Толуол, 0,2 мл	Гептан, 0,3 мл	Форма А
10.45	Ацетон, 0,05 мл	Вода, 0,25 мл	Форма А
10.29	ACN, 0,05 мл	Вода, 0,8 мл	Форма А
10.35	1,4-діоксан, 0,1 мл	Вода, 0,3 мл	Форма А
10.52	EtOH, 0,05 мл	Вода, 0,1 мл	Форма А
10.37	IPA, 0,15 мл	Вода, 0,3 мл	Форма А
10.21	MeOH, 0,05 мл	Вода, 0,1 мл	Форма А
10.06	EtOH, 0,05	Гептан, 1 мл	Форма А

Спосіб D

Сполуку 5 (~10 мг) розчиняли у розчиннику і потім одержаний розчин додавали в 0,5 мл антирозчинника. Підтримували перемішування суміші за кімнатної температури протягом одного дня і кристалічну тверду речовину аналізували за допомогою XRPD. Результати наведені у таблиці D нижче.

20

25

Таблиця D

Кількість (мг)	Розчинник	Антирозчинник	Форма кристала
10,03	Толуол, 0,15 мл	Гептан, 0,5 мл	Форма I
9,88	Ацетон, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма I
9,91	1,4-діоксан, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма I
9,92	ACN, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма I
9,97	EtOH, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма I
10,34	IPA, 0,15 мл	Вода, 0,5 мл	Форма I

Біологічні приклади

Приклад 1

Аналіз VEGF ELISA

- 5 Здатність розкритих сполук інгібувати HIF-2 α вимірювали шляхом визначення експресії VEGF в клітинах 786-O. У кожну лунку 96-лункового білого планшета з прозорим дном (07-200-566, Fisher Scientific), що містить 200 мкл середовища для вирощування, висівали по приблизно 7500 клітин 786-O. Через чотири години по лункам розподіляли сполуки за допомогою цифрового дозатора Tecan D300e з початковою концентрацією 10 мкм і $\frac{1}{2}$ log розбавленням до
- 10 кінцевої концентрації 1 нМ. Обробку у випадку кожної концентрації проводили у двох повторностях. Через приблизно 20 годин середовище видаляли і додавали свіже середовище з наступною обробкою сполук, як описано вище. Через 24 години середовище з культурою клітин збирали для визначення концентрації VEGF із застосуванням набору ELISA (системи R&D, № за кат. DVE00), дотримуючись інструкції виробника.
- 15 EC₅₀ розраховували за допомогою GraphPad Prism із застосуванням рівняння дозозалежного інгібування (чотири параметри). Планшет з клітинами потім піддавали аналізу життєздатності клітин за допомогою люмінесценції CellTiter-Glo (Promega) для визначення впливу таких сполук на кількість клітин після вищевказаної обробки.

№ сполуки, що відповідає сполуці у таблиці 1	EC ₅₀ (мкм)
1	0,013
4	0,010
5	0,006
7	2,10
8	0,32
9	0,17
10	0,41
11	> 5
12	0,10
13	0,33
14	0,63
15	> 5
19	4,1
21	0,006
23a	0,007

20

Приклади складів

Нижченаведені склади є ілюстративними фармацевтичними складами, що містять сполуку за даним винаходом.

Склад таблеток

- 25 Нижченаведені інгредієнти ретельно змішували і спресовували в таблетки з однією насічкою.

Інгредієнт	Кількість на таблетку (мг)
Сполука за даним винаходом	400
Кукурудзяний крохмаль	50
Кроскармелоза натрію	25

Лактоза	120
Стеарат магнію	5

Склад капсули

Нижченаведені інгредієнти ретельно змішували і завантажували в желатинову капсулу з твердою оболонкою.

Інгредієнт	Кількість на капсулу (мг)
Сполука за даним винаходом	200
Висушена розпиленням лактоза	148
Стеарат магнію	2

Ін'єкційний склад

- 5 Сполука за винаходом (наприклад, сполука формули I) в 2 % НРМС, 1 % Tween 80, в деіонізованій воді - скільки буде потрібно до щонайменше 20 мг/мл.

Композиція для інгаляції

- 10 Для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для інгаляційної доставки 20 мг сполуки, розкритої в даному документі, її змішують з 50 мг безводної лимонної кислоти і 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. Суміш вводять у пристрій для інгаляційної доставки, такий як небулайзер, придатний для інгаляційного введення.

Гелеподібна композиція для місцевого застосування

- 15 Для одержання фармацевтичної гелеподібної композиції для місцевого застосування змішують 100 мг сполуки, розкритої в даному документі, з 1,75 г гідроксипропілцелюлози, 10 мл пропіленгліколю, 10 мл ізопропілміристату і 100 мл очищеного, що відповідає вимогам Фармакопеї США спирту. Одержану гелеподібну суміш потім поміщають у ємності, такі як пробірки, придатні для здійснення місцевого застосування.

Композиція офтальмологічного розчину

- 20 Для одержання фармацевтичної композиції офтальмологічного розчину змішують 100 мг сполуки, розкритої в даному документі, з 0,9 г NaCl в 100 мл очищеної води і фільтрують, застосовуючи фільтр із розміром комірок 0,2 мікрона. Одержаний ізотонічний розчин потім поміщають у пристрої для офтальмологічної доставки, такі як контейнери для очних крапель, придатні для здійснення офтальмологічного введення.

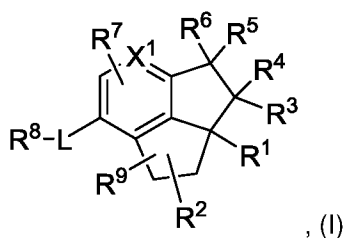
Розчин назального спрею

- 25 Для одержання фармацевтичного розчину назального спрею змішують 10 г сполуки, розкритої в даному документі, з 30 мл 0,05 М фосфатно-буферного розчину (pH 4,4). Розчин поміщають у дозатор для назального введення, призначений для доставки 100 мкл спрею за кожне застосування.

30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



де:

- 35 X¹ являє собою CH;
R¹ являє собою гідрокси, галоген, аміно, -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OCOR¹⁰, -OCOOR¹¹, -OCONR¹²R¹³, -OCHR¹⁴OCOR¹⁵ або -OCHR¹⁴OCOOR^{15a}, де R¹⁰, R¹¹ і R¹⁵, і R^{15a} незалежно являють собою алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, R¹² і R¹³ незалежно являють собою водень, алкіл або алкіл, заміщений аміно, карбокси або гідрокси, або
40 R¹² і R¹³, разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероциклі, і кожний R¹⁴ являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;
R² являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, алкеніл або алкініл;
R³ і R⁴ незалежно являють собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксialкіл або алкоксialкіл; або

R^3 і R^4 , разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $>C=O$, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен;

R^5 являє собою водень, дейтерій, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси або алкокси;

R^6 являє собою водень, дейтерій, алкіл, циклоалкіл або галоген; або

5 R^5 і R^6 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $>C=O$, алкілдієніл, 3-6-членний циклоалкілен або 4-6-членний необов'язково заміщений гетероциклілен; за умови, що R^5 і R^6 , а також R^3 і R^4 , разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, одночасно не утворюють $>C=O$, циклоалкілен або необов'язково заміщений 4-6-членний гетероциклілен;

10 R^7 являє собою водень, дейтерій, алкіл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

L являє собою S , SO , SO_2 , O , CO або NR^{16} , де R^{16} являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл, при цьому кожний арил або гетероарил, сам по собі або у вигляді частини аралкілу або гетероаралкілу, або гетероцикліл, сам по собі або у вигляді частини гетероцикліалкілу, заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно
15 вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідроксиду, ціано, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, алкенілу, алкінілу, алкіліденілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу; та

20 R^9 являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гідрокси, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкілсульфоксид, алкілсульфоніл або гетероарил, при цьому гетероарил необов'язково заміщений R^d , R^e і R^f , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, алкокси, гідроксиду, галогену і ціано; або

якщо R^9 і R^2 приєднані до одного і того самого атому вуглецю, R^9 і R^2 можуть бути об'єднані з утворенням оксо, алкілдієнілу, 3-6-членного циклоалкілену або 4-6-членного гетероциклілену;
25 або

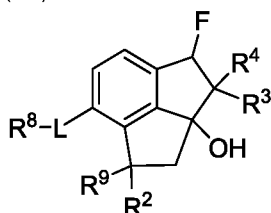
її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 і R^4 незалежно являють собою галоген; або R^3 являє собою галоген і R^4 являє собою водень.

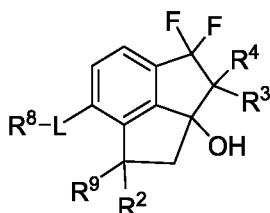
3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою гідрокси або
30 R^1 являє собою аміно.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X^1 являє собою CR^7 .

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру формули (IIa) або (IIb):



(IIa) або



(IIb).

35 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою фтор і R^4 являє собою водень; або R^3 і R^4 являють собою фтор.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L являє собою O .

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою феніл, заміщений R^a , R^b і R^c , незалежно вибраними з водню, алкілу, галогеналкілу, галогеналкілокси, алкокси, гідроксиду, ціано, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.
40

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою водень, фтор, метил або етил, і R^9 являє собою водень, алкіл, галоген, гідрокси або алкокси.

45 10. Сполука за п. 1, вибрана з:

3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-метилен-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сд]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідрокси-1-оксо-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сд]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

50 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сд]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1Н-циклопента[сд]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

5 3-фтор-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

1,3,3,4,4-пентафтор-7-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-1,2,3,4-тетрагідро-2aH-циклопента[cd]інден-2a-олу;

3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідроспіро[циклопента[cd]-інден-1,1'-циклопропан]-7-іл)окси)бензонітрилу;

10 3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

15 3-фтор-5-((1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

3-((2a-аміно-1,3,3,4,4-пентафтор-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)-5-фторбензонітрилу;

20 3-((3,3-дифтор-2a-гідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу;

3-((3,3-дифтор-2a-гідрокси-1-оксо-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу;

25 3-((3,3-дифтор-1,2a-дигідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)-5-фторбензонітрилу;

3-фтор-5-((1,3,3-трифтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу;

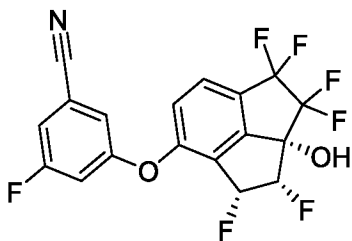
(R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу;

30 (S)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2a-гідрокси-1-метил-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу; або

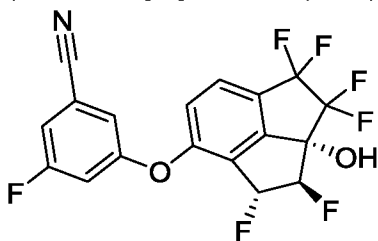
її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 1, вибрана з:

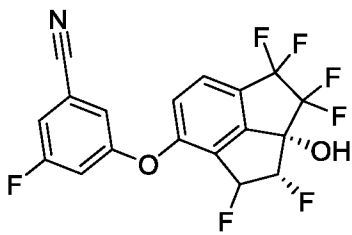
35 3-фтор-5-(((1R,2S,2aS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, відповідно до структури:



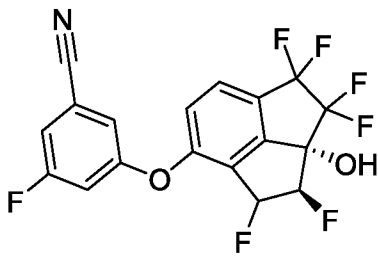
3-фтор-5-(((1R,2R,2aS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, відповідно до структури:



40 3-фтор-5-(((2S,2aS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2a-гідрокси-2,2a,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, відповідно до структури:

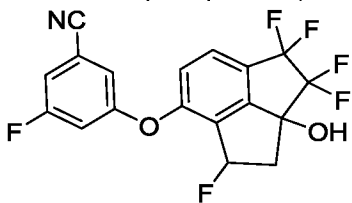


3-фтор-5-(((2R,2aS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу, відповідно до структури:



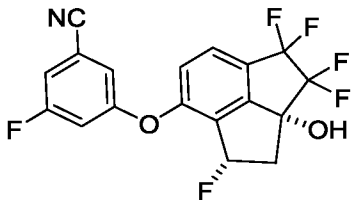
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 10, де сполука являє собою 3-фтор-5-(((1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил, відповідно до структури:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 13. Сполука, яка являє собою 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил, відповідно до структури:



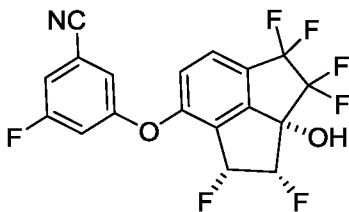
14. Поліморф кристалічної форми А сполуки за п. 13, який характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить піки за кутових положень 15,8 і 18,6, де для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ$ 2θ , як виміряно за допомогою порошкової рентгенівської дифракції із застосуванням довжини хвилі рентгенівського випромінювання, яка становить 1,5418 Å.

15. Поліморф кристалічної форми А за п. 14, де порошкова рентгенівська дифрактограма поліморфу форми А містить піки за кутових положень 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ$ 2θ .

20 16. Поліморф кристалічної форми А за п. 14, де порошкова рентгенівська дифрактограма поліморфу форми А містить піки за кутових положень 12,9, 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ$ 2θ .

25 17. Поліморф кристалічної форми А за п. 14, де порошкова рентгенівська дифрактограма поліморфу форми А містить піки за кутових положень 11,4, 12,9, 15,8, 18,6 і 20,1, при цьому для кутових положень можливе відхилення $\pm 0,2^\circ$ 2θ .

18. Сполука за п. 11, відповідно до структури:



а саме 3-фтор-5-(((1R,2S,2aS)-1,2,3,3,4,4-гексафтор-2а-гідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрил.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-10 та 12 або її фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку за п. 13, або поліморф кристалічної форми А за будь-яким із пп. 14-17, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 11 або її фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку за п. 18 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

21. Спосіб лікування раку, запального захворювання, захворювання печінки, перевантаження організму залізом або захворювання легенів у пацієнта, при цьому спосіб включає введення пацієнту, який визнаний таким, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку за п. 13 або 18, або яка містить поліморф кристалічної форми А за будь-яким із пп. 14-17.

22. Спосіб за п. 21, у якому захворювання являє собою рак, і у якому сполука за будь-яким із пп. 1-10 і 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, або сполука за п. 13, або поліморф кристалічної форми А за будь-яким із пп. 14-17 можуть бути необов'язково введені в комбінації зі щонайменше одним іншим протираковим засобом.

23. Спосіб за п. 22, у якому рак вибраний із раку нирки, гліобластоми, нейробластоми, парагангліоми, феохромоцитом, нейроендокринних пухлин підшлункової залози, раку печінки, колоректального раку, видів соматостатиноми, видів гемангіобластоми, гастроінтестинальних стромальних пухлин, пухлин гіпофіза, видів лейоміоми, видів лейоміосаркоми, поліцистемії, видів раку сітківки ока, хвороби фон Гіпеля-Ліндау, астроцитом, раку легенів, недрібноклітинного раку легенів, меланоми, раку молочної залози, раку шийки матки, раку голови та шиї, раку яєчника, раку передміхурової залози, плоскоклітинної карциноми стравоходу та лейоміоматозу матки.

24. Спосіб за п. 22, де рак є світлоклітинною нирковоклітинною карциномою або гепатоцелюлярною карциномою.

25. Спосіб за п. 21, у якому захворювання являє собою легеневу артеріальну гіпертензію, і у якому зазначена фармацевтична композиція містить сполуку за п. 11 або її фармацевтично прийнятну сіль, або де сполука являє собою сполуку за п. 18.

26. Сполука за п. 1, вибрана з:

3-фтор-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідроксі-4-оксо-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а-гідроксі-4-оксо-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу;

3-фтор-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а,4-дигідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу; і

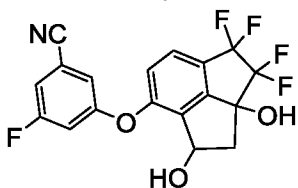
3-фтор-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-пентафтор-2а,4-дигідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-5-іл)окси)бензонітрилу.

27. Сполука за п. 1, вибрана з:

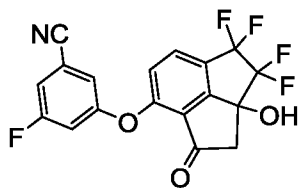
(R)-3-фтор-5-((3,3,4,4-тетрафтор-2а-гідроксі-1-оксо-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу; і

3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигідрокси-2,2а,3,4-тетрагідро-1H-циклопента[cd]інден-7-іл)окси)бензонітрилу.

28. Спосіб отримання сполуки формули:

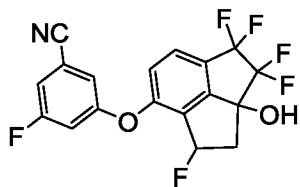


що включає обробку сполуки формули



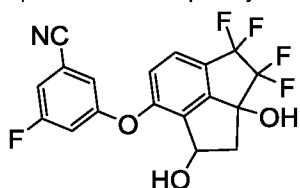
прийнятим відновником.

29. Спосіб отримання сполуки формули:

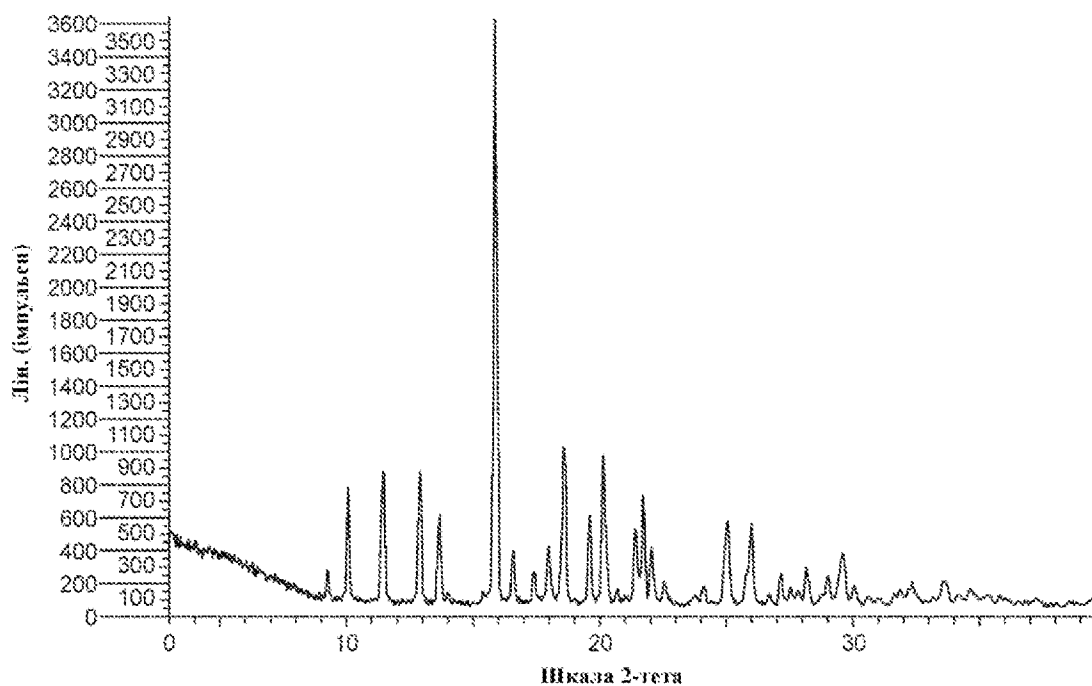


5

що включає обробку сполуки формули



прийнятим фторуючим агентом.



ФІГ. 1