

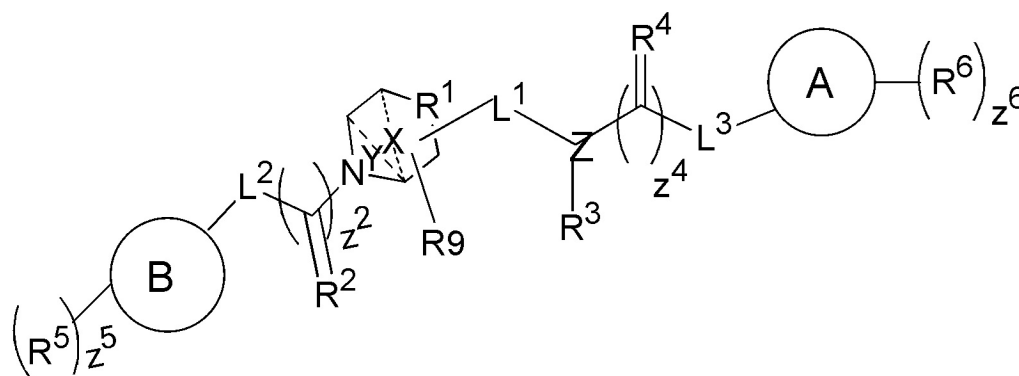
(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

ЭКСТЕН, Джеффри (US),
ЧЕУНГ Муи (US),
ДЕМАРТИНО Майкл П. (US),
ЭЙДАМ Хилари Шенк (US),
КЕТХИРИ Рагхава Редди (IN),
КАЛИТА Бисваджит (IN)

(54) ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ATF4 ПУТИ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (III):



где:

L³ выбирают из: связи, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, замещенного или незамещенного

C₁₋₆алкилена или замещенного или незамещенного C₁₋₆гетероалкилена, или L³ взятый вместе с А образует гетероциклоалкил;

L¹ выбирают из: связи, -NH-, -C(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкилена и замещенного или незамещенного C₁₋₆гетероалкилена;

R¹ является CH-, или R¹ является C- и взятый вместе с R³ и атомом азота, к которому R³ присоединен, и необязательно с 1-3 дополнительными гетероатомами образует гетероциклоалкил, который необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из:

фтора, хлора, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного 1-6 раз фтором, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкокси, замещенного 1-6 раз фтором, оксо и -NH₂;

R³, R⁵ и R⁶ независимо являются водородом, фтором, хлором, бромом, йодом, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкиленом, замещенным или незамещенным гетероалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным гетероциклоалкилом, замещенным или незамещенным арилом или замещенным или незамещенным гетероарилом,

при условии, что R³ отсутствует, если Z является гетероарилом, связанным с азотом;

R² и R⁴ независимо являются NR⁸, O или S;

R⁷ выбирают из: =NR⁸, =O и =S;

R⁸ выбирают из: водорода, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного 1-6 раз фтором;

R⁹ выбирают из: водорода, фтора, хлора, брома, йода, -OH, C₁₋₃алкила и C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH и -NH₂;

А и В независимо являются арилом или гетероарилом;

z² и z⁴ независимо являются 0 или 1;

z⁵ и z⁶ независимо являются целым числом от 0 до 5;

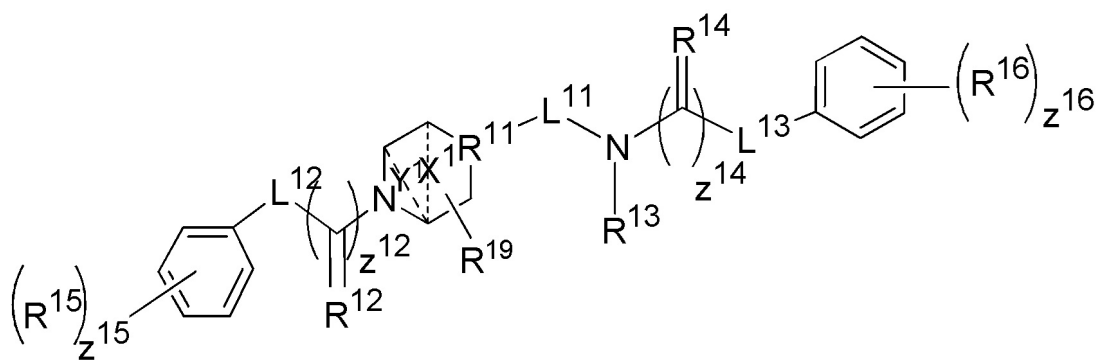
Х отсутствует или присутствует в виде C₁₋₂алкила или C₁₋₂алкила, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи Х;

У отсутствует или присутствует в виде C₁₋₂алкила или C₁₋₂алкила, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи У; и

Z является азотом или гетероарилом, связанным с азотом;

или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

2. Соединение по п. 1, представленное следующей формулой (IV):



(IV)

где:

L^{12} и L^{13} независимо являются: $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

L^{11} выбирают из: связи, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{C}(\text{O})-$;

R^{11} является $\text{CH}-$, и R^{13} является водородом, или R^{11} является $\text{C}-$ и взятый вместе с R^{13} и атомом азота, к которому присоединен R^{13} образует оксазолидин, который необязательно замещен оксо;

R^{15} и R^{16} независимо являются водородом или хлором;

R^{12} и R^{14} являются O ;

R^{19} выбирают из: водорода, фтора, хлора, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкила, замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо и $-\text{OH}$;

z^{12} и z^{14} независимо равны 0 или 1;

z^{15} и z^{16} независимо являются целым числом от 0 до 5;

X^1 отсутствует или присутствует в виде C_{1-2} алкила или C_{1-2} алкила, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи X ; и

Y^1 отсутствует или присутствует в виде C_{1-2} алкила или C_{1-2} алкила, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи Y ;

или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

8-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)-3-(2-(4-хлорфенокси)этил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

N-(2-(4-хлорфенокси)этил)-1-(3-(4-хлорфенокси)пропаноил)пиперидин-4-карбоксоамида;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)этил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

2-(4-хлорфенокси)-N-((1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамида;

N-(1-(2-((5-хлоризотиазол-3-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамида;

N-(1-(3-((5-хлоризотиазол-3-ил)окси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамида;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)-2-гидроксипропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (R)-2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)-2-гидроксипропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (S)-2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)-2-гидроксипропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)-2-фторпропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(2-(3-(4-хлорфенокси)-2-гидроксипропил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)-2-метоксипропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)пропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(2-(3-(4-хлорфенокси)пропил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)ацетамида;
 N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)пропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(3,4-дихлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 4-(2-((4-хлорфенокси)метил)-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидина;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)-3-метилпиперидин-4-ил)ацетамида;
 N-(4-хлорфенэтил)-1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-4-карбоксамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(4-(4-хлорфенил)бутаноил)-3-фторпиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(2-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-3-ил)этил)ацетамида;
 N-((1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)пиперидин-3-ил)метил)-2-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)-3-фторпиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(2-(2-(4-хлорфенокси)ацетил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-((1R,2R)-2-(4-хлорфенокси)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-((1R,2S)-2-(4-хлорфенокси)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 N-(1-((1S,2R)-2-(4-хлорбензил)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамида;
 N-(1-((1R,2R)-2-(4-хлорбензил)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(4-(4-хлорфенил)бутаноил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)этил)-3-метилпиперидин-4-ил)ацетамида;
 N,1-бис(2-(4-хлорфенокси)этил)пиперидин-4-карбоксамида;
 N-(2-(4-хлорфенокси)этил)-1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-карбоксамида;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)этил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)ацетамида;
 6-хлор-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)хроман-2-карбоксамида;
 N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)

ацетамида;

N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамида;
N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-(2,4-дихлорфенокси)ацетамида;
2-(4-хлорфенокси)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-хлорфенокси)пропил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)ацетамида;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(3,4-дихлорфенокси)этил)-3-фторпиперидин-4-ил)ацетамида;
N-(1-(2-(4-хлорфенокси)этил)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамида;
2-(4-хлорфенокси)-N-((1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамида;
2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(2-(4-хлорфенокси)этил)-3-фторпиперидин-4-ил)ацетамида;
4-(4-хлорфенокси)-2-(4-(2-(4-хлорфенокси)ацетамидо)пиперидин-1-ил)бутановой

кислоты;

2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)-2-оксопиперидин-4-ил)ацетамида;
4-(4-хлорфенокси)-2-(4-(2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо)пиперидин-1-ил)бутановой

кислоты;

2-(4-(2-(4-хлорфенокси)ацетамидо)пиперидин-1-ил)-4-(3,4-дихлорфенокси)бутановой
кислоты;

N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(дифторметокси)фенокси)
ацетамида;

N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-2-(4-циклопропилфенокси)ацетамида;
2-(4-хлорфенокси)-N-(1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-4-ил)-N-метилацетамида;
4-(2-(4-хлорфенокси)ацетамидо)-1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-2-карбоновой

кислоты; и

4-(2-(4-хлорфенокси)ацетамидо)-1-(3-(4-хлорфенокси)пропил)пиперидин-2-карбоновой
кислоты;

или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

5. Способ лечения заболевания, выбранного из: рака, предраковых синдромов, болезни Альцгеймера, повреждения спинного мозга, травматического повреждения мозга, ишемического инсульта, инсульта, диабета, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Крейтцфельда-Якоба и родственных прионных болезней, прогрессирующего надъядерного паралича, амиотрофического латерального склероза, инфаркта миокарда, сердечнососудистого заболевания, воспаления, фиброза, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), нейродегенерации, слабоумия, когнитивного ухудшения, атеросклероза, глазных болезней, при трансплантации органа и аритмиях, у млекопитающего, нуждающегося в таковом, который включает введение такому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, описанного по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п. 5, где млекопитающим является человек.

7. Способ лечения заболевания, выбранного из: рака, предраковых синдромов, болезни Альцгеймера, повреждения спинного мозга, травматического повреждения мозга, ишемического инсульта, инсульта, диабета, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Крейтцфельда-Якоба и родственных прионных болезней, прогрессирующего надъядерного паралича, амиотрофического латерального склероза, инфаркта миокарда, сердечнососудистого заболевания, воспаления, фиброза, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), нейродегенерации, слабоумия, когнитивного ухудшения, атеросклероза, глазных

болезней, при трансплантации органа и аритмиях, у млекопитающего, нуждающегося в таковом, который включает введение такому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п. 3 или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п. 7, где млекопитающим является человек.

9. Способ по п. 5, где указанный рак выбирают из: рака мозга (глиом), глиобластом, астроцитом, мультиформной глиобластомы, синдрома Банаяна-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермитта-Дуклоса, рака молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легкого, печени, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, протоковой аденокарциномы, железисто-плоскоклеточного рака, ацинозно-клеточной карциномы, глюкагономы, инсулиномы, рака простаты, саркомы и рака щитовидной железы.

10. Способ по п. 7, где: указанный рак выбирают из: рака мозга (глиом), глиобластом, астроцитом, мультиформной глиобластомы, синдрома Банаяна-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермитта-Дуклоса, рака молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легкого, печени, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, протоковой аденокарциномы, железисто-плоскоклеточного рака, ацинозно-клеточной карциномы, глюкагономы, инсулиномы, рака простаты, саркомы и рака щитовидной железы.

11. Применение соединения, описанного по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака.

12. Способ ингибирования пути ATF4 у млекопитающих, нуждающихся в таковом, который включает введение такому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п. 12, где млекопитающим является человек.

14. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в таковом, который включает: введение такому млекопитающему терапевтически эффективного количества

- а) соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли; и
- б) по меньшей мере, одного противоопухолевого агента.

15. Способ по п. 14, где, по меньшей мере, один противоопухолевый агент выбирают группы, состоящей из: агентов, оказывающих воздействие на микротрубочки, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотиков, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и гормональных аналогов, ингибиторов пути трансдукции сигнала, нерецепторных ингибиторов ангиогенеза тирозинкиназы, иммунотерапевтических агентов, проапоптозных агентов, ингибиторов передачи сигнала клеточного цикла, ингибиторов протеасомы и ингибиторов метаболизма рака.

16. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- а) соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемую соль; и
- б) по меньшей мере, один противоопухолевый агент.

17. Фармацевтическая комбинация по п. 16 для применения в лечении рака.

18. Способ по п. 5, где указанный рак выбирают из: рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, протоковой карциномы, лобулярной карциномы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, инсулином, аденокарциномы, протоковой аденокарциномы, железисто-плоскоклеточного рака, ацинозно-клеточной карциномы, глюкагономы, рака кожи, меланомы, метастатической меланомы, рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, крупноклеточной карциномы,

рака мозга (глиом), глиобластом, астроцитом, мультиформной глиобластомы, синдрома Банаяна-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермитта-Дуклоса, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, протоковой аденокарциномы, железисто-плоскоклеточного рака, ацинозно-клеточной карциномы, глюкагономы, инсулиномы, рака простаты, саркомы, остеосаркомы, миелоидной опухоли, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазматитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, лейкоза клеток мантии, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Буркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почек, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнной железы, печеночно-клеточного рака, рака желудка, носоглоточного рака, буккального рака, рака ротовой полости, ГИСО (гастроинтестинальной стромальной опухоли), нейроэндокринных раков и рака яичка.

19. Способ по п. 18, где вскармливающим является человек.

20. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент и эффективное количество соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает объединение соединения или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

21. Способ по п. 5, где указанный предраковый синдром выбирают из: интраэпителиальной цервикальной неоплазии, моноклональной гаммапатии неясной значимости (МГНЗ), миелодиспластического синдрома, апластической анемии, болезней шейки матки, кожных невусов (пред-меланомы), внутриэпителиальной (внутрипротоковой) неоплазии простаты, (ВНП), протоковой карциномы in situ (DCIS), полипов толстой кишки и тяжелого гепатита или цирроза.

22. Способ по п. 14, где, по меньшей мере, одним противоопухолевым агентом является пазопаниб.

23. Способ лечения глазных болезней у человека, нуждающегося в таковом, который включает введение такому человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по п. 23, где глазную болезнь выбирают из: рубеоза радужки; неоваскулярной глаукомы; птеригиума; васкуляризованных фильтрационных подушек при глаукоме; конъюнктивальной папилломы; хориоидальной неоваскуляризации, связанной с возрастной макулярной дистрофией (ВМД), миопией, первичным увеитом, травмой или идиопатической; макулярного отека; неоваскуляризации сетчатки из-за диабета; возрастной макулярной дегенерации (ВМД); макулярной дегенерации (ВМД); глазного ишемического синдрома при болезни сонной артерии; окклюзии артерии глаза или сетчатки; серповидно-клеточной ретинопатии; ретинопатии беременных; болезни Илза; и синдрома Фон Хиппеля-Линдау.

25. Способ по п. 23, где глазную болезнь выбирают из: возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и макулярной дегенерации.

26. Способ лечения нейродегенерации у человека, нуждающегося в таковом, который включает введение такому человеку терапевтически эффективного количества

соединения формулы I по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ профилактики повреждения органа во время транспортировки органов для трансплантации, который включает добавление соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли в раствор, в котором содержится орган во время трансплантации.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 для применения в терапии.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3 в производстве лекарственного средства для применения при лечении болезненного состояния, выбранного из: рака, предраковых синдромов, болезни Альцгеймера, повреждения спинного мозга, травматического повреждения мозга, ишемического инсульта, инсульта, диабета, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Крейтцфельдта-Якоба и родственных прионных болезней, прогрессирующего надъядерного паралича, амиотрофического латерального склероза, инфаркта миокарда, сердечнососудистого заболевания, воспаления, фиброза, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), нейродегенерации, слабоумия, когнитивного ухудшения, атеросклероза, глазных болезней, при трансплантации органа и аритмиях.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 для применения в лечении болезненного состояния, выбранного из: рака, предраковых синдромов, болезни Альцгеймера, повреждения спинного мозга, травматического повреждения мозга, ишемического инсульта, инсульта, диабета, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Крейтцфельдта-Якоба и родственных прионных болезней, прогрессирующего надъядерного паралича, амиотрофического латерального склероза, инфаркта миокарда, сердечнососудистого заболевания, воспаления, фиброза, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), нейродегенерации, слабоумия, когнитивного ухудшения, атеросклероза, глазных болезней, при трансплантации органа и аритмиях.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 для применения в лечении заболевания, связанного с интегрированной стрессовой реакцией.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 для применения в лечении заболевания, связанного с фосфорилированием eIF2 α .

33. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3 в производстве лекарственного средства для применения при лечении или снижении тяжести заболевания, связанного с интегрированной стрессовой реакцией.

34. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3 в производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания, связанного с фосфорилированием eIF2 α .

35. Фармацевтическая композиция, содержащая от 0,5 до 1000 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3 и от 0,5 до 1000 мг фармацевтически приемлемого эксципиента.