

RU 2018145734 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2018 145 734⁽¹³⁾ A(51) МПК
C07D 401/04 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018145734, 07.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2016 IN 201611019716

(43) Дата публикации заявки: 14.07.2020 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2019(86) Заявка РСТ:
IB 2017/053372 (07.06.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/212425 (14.12.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

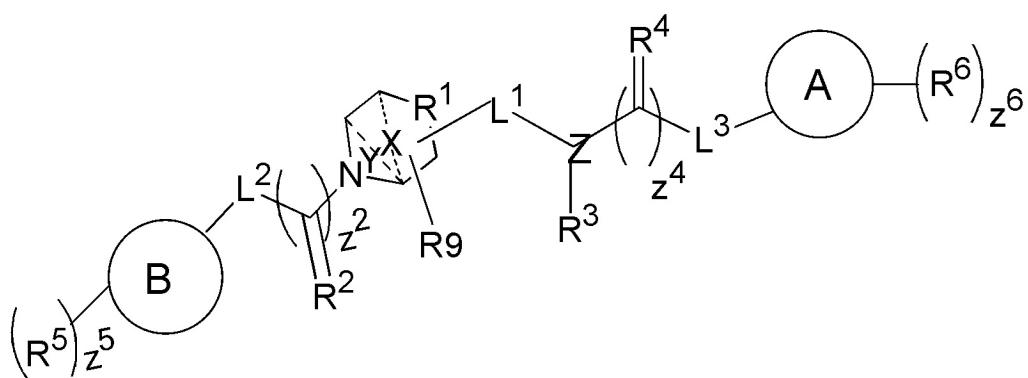
(72) Автор(ы):

ЭКСТЕН, Джейфри (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 ATP4 ПУТИ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (III):



(III)

где:

L² выбирают из: связи, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкилена или замещенного или незамещенного C₁₋₆гетероалкилена, или L² взятый вместе с B образует гетероциклоалкил;L³ выбирают из: связи, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, замещенного или незамещенного

R U 2018145734 A

C_{1-6} алкилена или замещенного или незамещенного C_{1-6} гетероалкилена, или L^3 взятый вместе с А образует гетероциклоалкил;

L^1 выбирают из: связи, $-NH-$, $-C(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкилена и замещенного или незамещенного C_{1-6} гетероалкилена;

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

фтора, хлора, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 1-6 раз фтором, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси, замещенного 1-6 раз фтором, оксо и $-NH_2$;

R^3 , R^5 и R^6 независимо являются водородом, фтором, хлором, бромом, йодом, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкиленом, замещенным или незамещенным гетероалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным гетероциклоалкилом, замещенным или незамещенным арилом или замещенным или незамещенным гетероарилом,

при условии, что R^3 отсутствует, если Z является гетероарилом, связанным с азотом;

R^2 и R^4 независимо являются NR^8 , O или S;

R^7 выбирают из: $=NR^8$, $=O$ и $=S$;

R^8 выбирают из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного 1-6 раз фтором;

R^9 выбирают из: водорода, фтора, хлора, брома, йода, $-OH$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкила, замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, $-OH$ и $-NH_2$;

А и В независимо являются арилом или гетероарилом;

z^2 и z^4 независимо являются 0 или 1;

z^5 и z^6 независимо являются целым числом от 0 до 5;

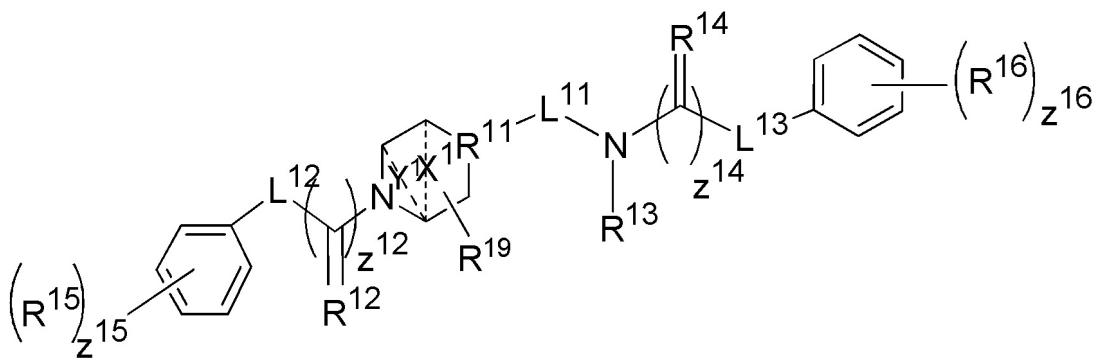
Х отсутствует или присутствует в виде C_{1-2} алкила или C_{1-2} алкила, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи X;

Y 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; 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, $-\text{OH}$, $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ и $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$, 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 $\text{C}_{1-2}\text{алкила}$ или $\text{C}_{1-2}\text{алкила}$, замещенного 1-2 раза фтором, где пунктирные линии означают необязательные связи алкильной цепи X ;

Y^1 отсутствует или присутствует в виде $\text{C}_{1-2}\text{алкила}$ или $\text{C}_{1-2}\text{алкила}$, 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-диазаспиро[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-карбоксамида;

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;

2018145734 А РУ

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)-1Н-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-циклогексилфенокси)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 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, 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 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, 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 (gliом), 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,adenокарциномы, протоковой adenокарциномы, 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 (gliом), 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, adenокарциномы, протоковой adenокарциномы, 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 путем 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, adenокарциномы, протоковой adenокарциномы, железисто-плоскоклеточного рака, ацинозно-клеточной карциномы, глюкагономы, рака кожи, меланомы, метастатической меланомы, рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы, adenокарциномы, 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 вористых клеток, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазматомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, лейкоза клеток мантии, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломой, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитного 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 млекопитающим является человек.

20. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксцизиент 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 эксцизиентом.

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; конъюктивальной папилломы; хориоидальной неоваскуляризации, связанной с возрастной макулярной дистрофией (ВМД), миопией, первичнымuveитом, 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 eIF2α.

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 eIF2α.

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.