

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292630** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/64* (2006.01)  
*C07D 311/54* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.15

---

(54) **МОДУЛЯТОРЫ NLRP3**

---

(31) 62/990,363

(32) 2020.03.16

(33) US

(86) PCT/US2021/022397

(87) WO 2021/188450 2021.09.23

(71) Заявитель:  
ЗОМАДЖЕН БАЙОСАЙЕНСИЗ ЛТД  
(US)

(72) Изобретатель:

Мохан Раджу, Насс Джон, Харрис  
Джейсон, Юань Шэньдун (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) В изобретении описаны модуляторы NLRP3 и способы применения модуляторов NLRP3 в лечении заболеваний, расстройств или состояний. Также в изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

**202292630**  
**A1**

**202292630**

**A1**

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575779EA/071

## МОДУЛЯТОРЫ NLRP3

### Перекрестная ссылка

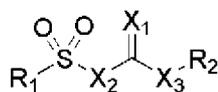
[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущества предварительной заявки США № 62/990363, поданной 16 марта 2020 г., которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

### Предпосылки создания изобретения

[0002] Инфламмосома, включающая содержащий пириновый домен белок 3 (NLRP3) семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), является критическим компонентом врожденного иммунного ответа и воспалительного процесса, а ее aberrантная активность является патогенной при наследственных заболеваниях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), и комплексных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и атеросклероз. Существующие лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические агенты, нацеленные на IL-1. Низкомолекулярные ингибиторы NLRP3 обеспечивают привлекательную альтернативу этим биологическим препаратам, учитывая их потенциал для повышения безопасности, комфорта для пациента и комплаентности.

### Сущность изобретения

[0003] В одном аспекте в настоящей заявке представлены соединения формулы (I') или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты:



Формула (I');

где:

X<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>3</sub>);

X<sub>2</sub> представляет собой -N(R<sub>4</sub>)- или -C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-;

X<sub>3</sub> представляет собой -N(R<sub>5</sub>)- или -C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-;

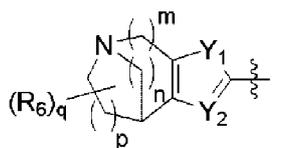
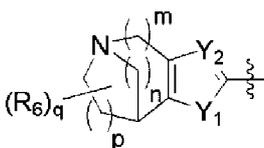
Y<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>8</sub>);

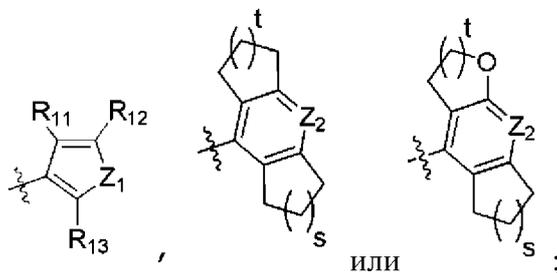
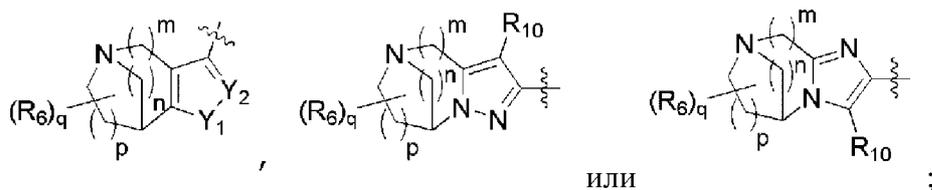
Y<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>9</sub>);

Z<sub>1</sub> представляет собой O, S, N(R<sub>3</sub>) или -C(R<sub>17</sub>)=C(R<sub>17</sub>)-;

Z<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>19</sub>);

R<sub>1</sub> представляет собой





$R_2$  представляет собой,

$R_3$  представляет собой водород,  $-OR_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-S(=O)_2R_{15}$ ;

каждый  $R_4$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_9$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ; или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

$R_{13}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил, фенил или  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, где  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил, фенил и  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями  $R_{16}$ ;

$R_{14}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила,  $C_2$ - $C_9$ гетероарила, где  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил,  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ -

C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>18</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>19</sub> представляет собой водород, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

m имеет значение 0, 1 или 2;

n имеет значение 1, 2 или 3;

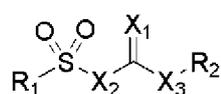
p имеет значение 0, 1 или 2;

q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

s имеет значение 1, 2 или 3; и

t имеет значение 1, 2 или 3.

[0004] В другом аспекте в настоящей заявке представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты:



Формула (I);

где:

X<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>3</sub>);

X<sub>2</sub> представляет собой -N(R<sub>4</sub>)- или -C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-;

X<sub>3</sub> представляет собой -N(R<sub>5</sub>)- или -C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-;

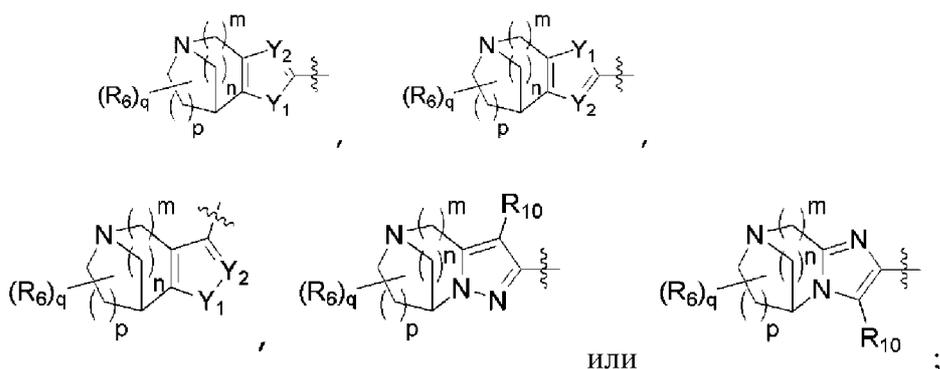
Y<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>8</sub>);

Y<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>9</sub>);

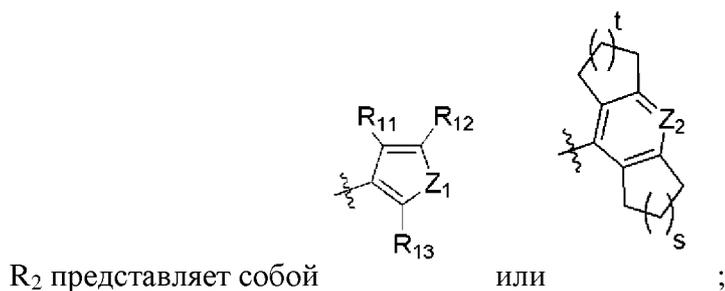
Z<sub>1</sub> представляет собой O, S, N(R<sub>3</sub>) или -C(R<sub>17</sub>)=C(R<sub>17</sub>)-;

Z<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>19</sub>);

R<sub>1</sub> представляет собой



или



R<sub>2</sub> представляет собой

или

$R_3$  представляет собой водород,  $-OR_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-S(=O)_2R_{15}$ ;

каждый  $R_4$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_9$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ; или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

$R_{13}$  представляет собой фенил или  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, где фенил и  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями  $R_{16}$ ;

$R_{14}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила,  $C_2$ - $C_9$ гетероарила, где  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил,  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{18}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{19}$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$m$  имеет значение 0, 1 или 2;

$n$  имеет значение 1, 2 или 3;

$p$  имеет значение 0, 1 или 2;

$q$  имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

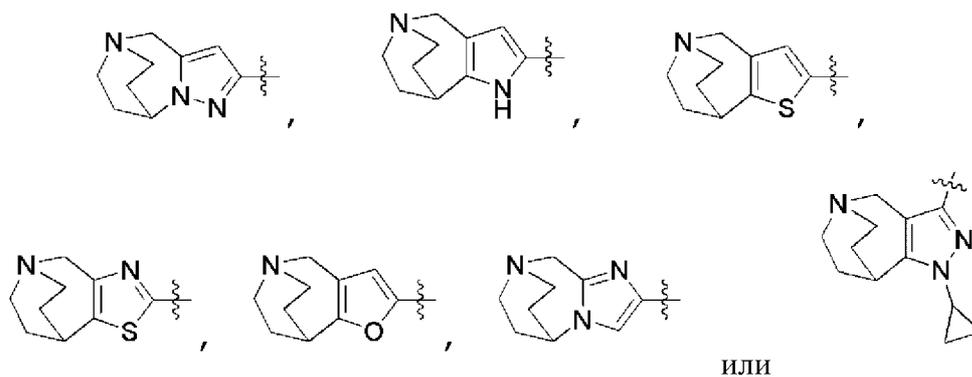
$s$  имеет значение 1, 2 или 3; и

$t$  имеет значение 1, 2 или 3.

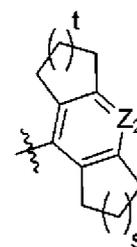
[0005] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



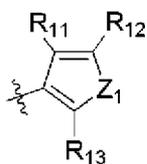




или . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его

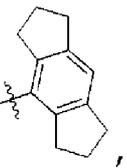
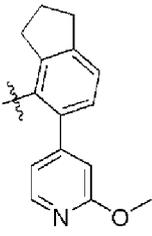
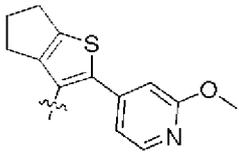


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $s$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $t$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{19}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой -

$C(R_{17})=C(R_{17})-$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{17}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой  $C_2-C_9$ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_1-C_6$ галогеналкила и  $C_1-C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{16}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

собой ,  или . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_2$  представляет собой  $-N(R_4)-$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_3$  представляет собой  $-N(R_5)-$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_3$  представляет собой  $-C(R_5)_2-$ . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_5$  представляет собой

водород. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой O.

[0006] В другом аспекте, описанном в настоящей заявке, представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения метаболического заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения метаболического заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где метаболическое заболевание выбрано из диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры.

[0008] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание печени выбрано из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита и цирроза.

[0009] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания легких у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания легких у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание легких выбрано из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочного идиопатического фиброза.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания центральной нервной системы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного

количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения заболевания центральной нервной системы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз или инсульт.

#### **Включение посредством ссылки**

[0013] Все публикации, патенты и патентные заявки, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

#### **Подробное описание изобретения**

##### **Определения**

[0014] В контексте настоящего раскрытия будет использоваться ряд терминов.

[0015] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют такое же значение, которое обычно известно в области, к которой относится заявленный предмет. В случае нескольких определений для терминов в настоящей заявке, преимущественную силу имеют те, которые представлены в этом

разделе. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), на которые ссылаются в настоящей заявке, включены посредством ссылки. Когда делается ссылка на URL-адрес или другой подобный идентификатор или адрес, подразумевается, что такие идентификаторы могут меняться, и конкретная информация в интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти при помощи поиска в интернете. Ссылка на них свидетельствует о наличии и публичном распространении такой информации.

[0016] Следует понимать, что вышеизложенное общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. В настоящей заявке использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа “a,” “an” и “the” включают ссылки на множественное число, если контекст явно не требует иного. В настоящей заявке использование “или” означает “и/или”, если не указано иное. Кроме того, использование термина “включая” а также других форм, таких как “включать”, “включает” и “включен”, не является ограничивающим.

[0017] Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описываемое изобретение.

[0018] Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных изданиях, включая, но не ограничиваясь этим, Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, использовали обычные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0019] Если не предоставлены конкретные определения, номенклатура, используемая в связи с описанными в настоящей заявке лабораторными процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии, медицинской и фармацевтической химии, является общепринятой в данной области. Стандартные методы могут быть использованы для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического получения, формулирования и доставки, а также для лечения пациентов. Стандартные методы могут быть использованы для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, культуры и трансформации тканей (например, электропорации, липофекции). Реакции и методы очистки можно осуществить, например, с использованием наборов согласно спецификациям изготовителя, или как это обычно делается в данной области техники, или как описано в настоящей заявке. Указанные выше методы и процедуры, как правило, можно осуществить обычными способами и как описано в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

[0020] Должно быть понятно, что способы и композиции, описанные в настоящей заявке, не ограничиваются конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными в настоящей заявке, и поэтому могут варьироваться. Также должно быть понятно, что используемая в настоящей заявке терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема описанных в настоящей заявке способов, соединений и композиций.

[0021] В контексте настоящей заявки  $C_1-C_x$  включает  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$ ... $C_1-C_x$ .  $C_1-C_x$  относится к числу атомов углерода, составляющих группу, для которой это обозначено (исключая необязательные заместители).

[0022] “Алкильная” группа относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода и не содержащему ненасыщенных связей. В некоторых вариантах осуществления “алкильная” группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (где бы это ни появлялось в настоящей заявке, числовой диапазон, такой как “от 1 до 6” относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, “от 1 до 6 атомов углерода” означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до 6 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случаи появления термина “алкил”, где числовой диапазон не указан). Алкильная группа описанных в настоящей заявке соединений может быть обозначена как “ $C_1-C_6$ алкил” или подобными обозначениями. Только в качестве примера, “ $C_1-C_6$ алкил” означает, что в алкильной цепи имеется от одного до шести атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила и гексила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикалом или бирадикалом (то есть алкиленовой группой).

[0023] “Алкокси” относится к “-О-алкильной” группе, где алкил имеет значение, определенное в настоящей заявке.

[0024] Термин “алкенил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH=C(CH_3)_2$  и  $-C(CH_3)=CHCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикалом или бирадикалом (т.е. алкениленовой группой).

[0025] Термин “алкинил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ , -

$C\equiv CCH_2CH_3$  и  $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры, алкинильная группа может быть монорадикалом или бирадикалом (т.е., алкиниленовой группой).

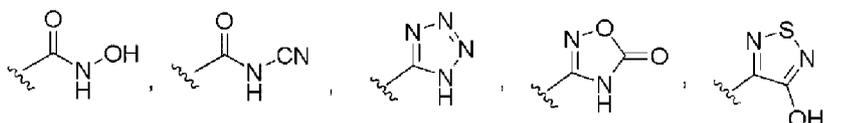
[0026] “Амино” относится к группе  $-NH_2$ .

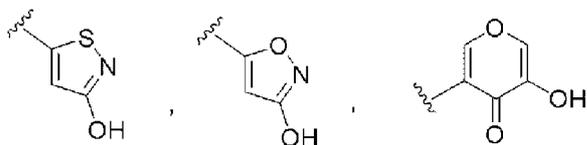
[0027] Термин “алкиламин” или “алкиламино” относится к группе  $-N(\text{алкил})_xH_y$ , где алкил имеет значение, определенное в настоящей заявке, и  $x$  и  $y$  выбраны из группы  $x=1, y=1$  и  $x=2, y=0$ . Когда  $x=2$ , алкильные группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать циклическую кольцевую систему. “Алкиламино” относится к группе  $-N(\text{алкил})_2$ , где алкил имеет значение, определенное в настоящей заявке.

[0028] Термин “ароматический” относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $4n+2$   $\pi$  электронов, где  $n$  представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами. Ароматические соединения могут быть необязательно замещенными. Термин “ароматический” включает как арильные группы (например, фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (например, пиридилил, хинолинил).

[0029] В контексте настоящей заявки термин “арил” относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил и нафталинил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикалом или бирадикалом (т.е., ариленовой группой).

[0030] “Карбокси” относится к группе  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления карбокси группы могут быть заменены “ карбоновокислотным биоизостером”, который относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет физические и/или химические свойства как у карбоновой кислоты. Биоизостер карбоновой кислоты имеет такие же биологические свойства, что и карбоновокислотная группа. Соединение с карбоновокислотной группой может иметь замену карбоновокислотной группы биоизостером карбоновой кислоты и иметь аналогичные физические и/или биологические свойства по сравнению с содержащим карбоновую кислоту соединением. Например, в одном варианте осуществления биоизостер карбоновой кислоты будет ионизироваться при физиологическом pH примерно в той же степени, что и карбоновокислотная группа. Примеры биоизостеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются этим,





и т.п.

[0031] Термин “циклоалкил” относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через неароматический атом углерода кольца). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 атомов в кольце.

[0032] Термины “гетероарил” или, альтернативно, “гетероароматический” относится к арильной группе, которая включает один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащий “гетероароматический” или “гетероарильный” фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных кольцевых атомов представляет собой атом азота.

[0033] “Гетероциклоалкильная” группа или “гетероалициклическая” группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один скелетный кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Термин “гетероалициклический” также включает все кольцевые формы углеводов, включая моносахариды, дисахариды и олигосахариды, но не ограничивается этим. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Понятно, что когда речь идет о количестве атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т.е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца).

[0034] Термин “гало” или, альтернативно, “галоген” означает фтор, хлор, бром и йод.

[0035] Термин “галогеналкил” относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими галогенами. Галогены могут быть одинаковыми или разными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  и т.п.

[0036] Термины “фторалкил” и “фторалкокси” включают алкильные и алкокси группы, соответственно, которые замещены одним или несколькими атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$  и т.п. Неограничивающие примеры фторалкокси групп включают  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$  и т.п.

[0037] Термин “гетероалкил” относится к алкильному радикалу, в котором один или несколько атомов скелетной цепи выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинации.

Гетероатом(гетероатомы) может присутствовать в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$  и  $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ . Кроме того, до двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$ . Исключая количество гетероатомов, “гетероалкил” может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

[0038] Термин “связь” или “простая связь” относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры.

[0039] Термин “фрагмент” относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой распознаваемые химические группы, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

[0040] В контексте настоящей заявки заместитель “R” представленный сам по себе и без обозначения числа, относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеналкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой углерод) и гетероциклоалкила.

[0041] “Необязательный” или “необязательно” означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого не происходит.

[0042] Термин “необязательно замещенный” или “замещенный” означает, что указанная группа может быть замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила,  $-\text{OH}$ , алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона,  $-\text{CN}$ , алкина,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилалкина, галогена, ацил, ацилокси,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{-алкил}$ , нитро, галогеналкила, фторалкила и amino, включая моно- и ди-замещенные аминогруппы (например,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{-NHR}$ ,  $-\text{N(R)}_2$ ) и их защищенные производные. Например, необязательными заместителями могут представлять собой  $\text{L}^s\text{R}^s$ , где каждый  $\text{L}^s$  независимо выбран из связи,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{C(=O)-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{S(=O)-}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{-}$ ,  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{NHC(O)-}$ ,  $-\text{C(O)NH-}$ ,  $\text{S(=O)}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{NHS(=O)}_2\text{-}$ ,  $-\text{OC(O)NH-}$ ,  $-\text{NHC(O)O-}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила)-}$  или  $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила)-}$ ; и каждый  $\text{R}^s$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила})$ , арила, гетероарила, гетероциклоалкила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеуказанных заместителей, можно найти в таких источниках, как Greene and Wuts, см. выше.

[0043] В контексте настоящей заявки термин “около” или “приблизительно” означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

[0044] Термин “терапевтически эффективное количество” в контексте настоящей заявки относится к количеству ингибитора NLRP3, которое при введении нуждающемуся млекопитающему является эффективным, по меньшей мере, для частичного улучшения или, по меньшей мере, для частичного предотвращения состояний, связанных со старением кожи.

[0045] В контексте настоящей заявки термин “экспрессия” включает процесс, посредством которого полинуклеотиды транскрибируются в мРНК и транслируются в пептиды, полипептиды или белки.

[0046] Термин “модулировать” охватывает снижение или увеличение активности или экспрессии в зависимости от молекулы-мишени.

[0047] Термин “активатор” используют в данном описании для обозначения любых молекулярных видов, которые приводят к активации указанного рецептора, независимо от того, связывается ли сам вид с рецептором или его метаболит связывается с рецептором при местном введении вида. Таким образом, активатор может быть лигандом рецептора или может быть активатором, который метаболизируется до лиганда рецептора, т.е. метаболита, который образуется в ткани и является собственно лигандом.

[0048] Термин “пациент” или “млекопитающее” относится к человеку, не являющемуся человеком примату, собаке, кошке, быку, овце, свинье, мыши или другому ветеринарному или лабораторному млекопитающему. Специалистам в данной области известно, что терапия, снижающая тяжесть патологии у одного вида млекопитающих, позволяет прогнозировать эффект терапии у другого вида млекопитающего.

[0049] “Фармацевтически приемлемая соль” включает и кислотнo-аддитивные соли, и основно-аддитивные соли. Фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в настоящей заявке, включает любые и все фармацевтически подходящие формы солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в настоящей заявке, являются фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

[0050] “Фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль” относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пирувиновую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную

кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Типичные соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинатсубераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также рассматривают соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Кислотно-аддитивные соли основных соединений получают контактированием форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли.

[0051] "Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N, N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. См. Berge et al., *выше*.

[0052] В контексте настоящей заявки, "лечение" или "осуществление лечения" или "ослабление" или "уменьшение интенсивности" используют в настоящей заявке взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" подразумевается ликвидация или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или улучшения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у

пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного заболевания. Для профилактической пользы композиции вводят пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

### **Модуляторы NLRP3**

[0053] NLRP3 представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая воспринимает многие факторы, происходящие от патогенов, окружающей среды и хозяина. При активации NLRP3 связывается с подобным пятнышку регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и рекрутирования каспазы (ASC). Затем ASC полимеризуется с образованием большого агрегата, известного как ASC пятно.

[0054] Полимеризованный ASC связывается с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмасомой. Это приводит к активации активной каспазы-1, которая расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 (называемые pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18. соответственно), чтобы тем самым активировать эти цитокины. Каспаза-1 также опосредует тип гибели воспалительных клеток, известный как пироптоз. Агрегат ASC пятен также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая способна процессировать pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18 и запускать апоптотическую гибель клеток.

[0055] Каспаза-1 расщепляет pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18 до их активных форм, которые секретируются из клетки. Активная каспаза-1 также расщепляет гасдермин-D для запуска пироптоза. Посредством контроля пути пироптотической клеточной гибели каспаза-1 также опосредует высвобождение молекул алармина, таких как IL-33 и белок высокомолекулярной группы box 1 (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный IL-1R2, приводя к его деградации и делая возможным высвобождение IL-1 $\alpha$ . В клетках человека каспаза-1 может также контролировать процессинг и секрецию IL-37. Ряд других субстратов каспазы-1, таких как компоненты цитоскелета и пути гликолиза, могут способствовать зависимому от каспазы-1 воспалению.

[0056] NLRP3-зависимые ASC-пятна высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут активировать каспазу-1, индуцировать процессинг субстратов каспазы-1 и распространять воспаление. Активные цитокины, получаемые в результате активации инфламмасы NLRP3, являются важными факторами воспаления и взаимодействуют с другими цитокиновыми путями для формирования иммунного ответа на инфекцию и повреждение. Например, передача сигналов IL-1 $\beta$  индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 $\beta$  и IL-18 действуют синергично с IL-23, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 клетками памяти CD4 Th17 и  $\gamma\delta$  T-клетками в отсутствие взаимодействия с T-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также действуют синергично для индукции продуцирования IFN- $\gamma$  из T-клеток памяти и NK-клеток, вызывая ответ Th1.

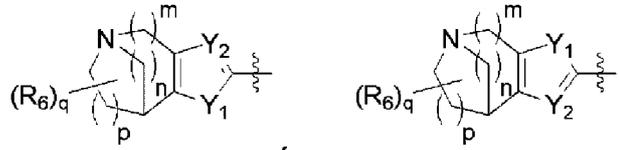


$Y_1$  представляет собой O, S или N( $R_8$ );

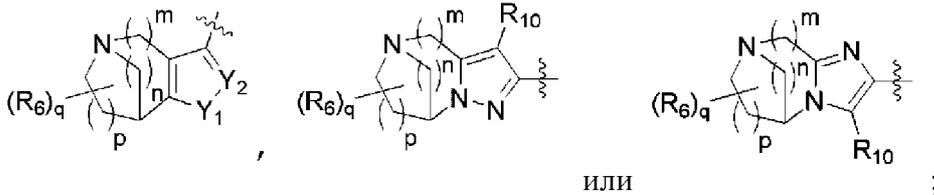
$Y_2$  представляет собой N или C( $R_9$ );

$Z_1$  представляет собой O, S, N( $R_3$ ) или  $-C(R_{17})=C(R_{17})-$ ;

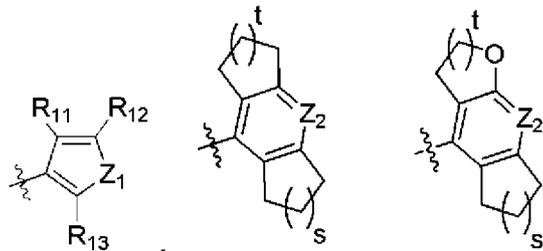
$Z_2$  представляет собой N или C( $R_{19}$ );



$R_1$  представляет собой



или ;



$R_2$  представляет собой,

или ;

$R_3$  представляет собой водород,  $-OR_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-S(=O)_2R_{15}$ ;

каждый  $R_4$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_9$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ; или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

$R_{13}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил, фенил или  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, где  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил, фенил и  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены

1, 2, 3 или 4 заместителями R<sub>16</sub>;

R<sub>14</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>15</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

каждый R<sub>16</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарила, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

каждый R<sub>17</sub> независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>18</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>19</sub> представляет собой водород, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

m имеет значение 0, 1 или 2;

n имеет значение 1, 2 или 3;

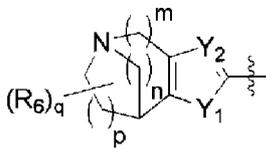
p имеет значение 0, 1 или 2;

q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

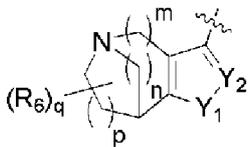
s имеет значение 1, 2 или 3; и

t имеет значение 1, 2 или 3.

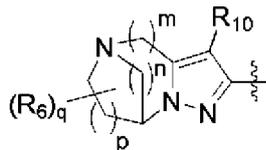
[0062] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>1</sub> представляет собой



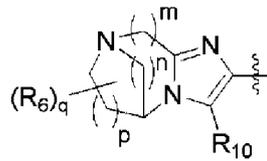
. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>1</sub> представляет



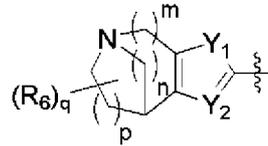
собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>1</sub>



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой .

[0063] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 2.

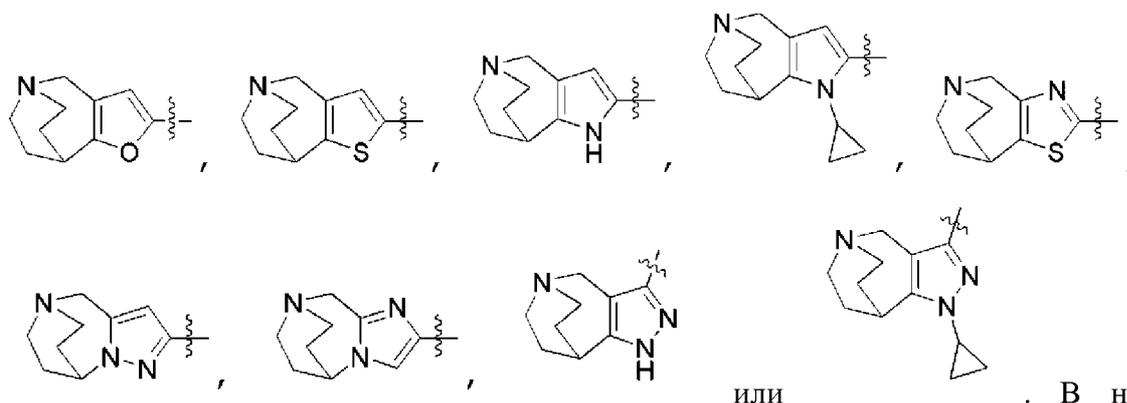
[0064] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 2.

[0065] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1 и  $p$  имеет значение 1.

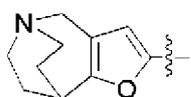
[0066] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$  и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  представляет собой  $-CH_3$ .

[0067] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления в настоящей



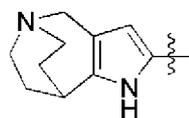


. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

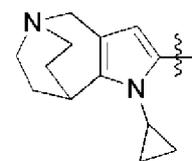


. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль



или сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его

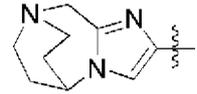


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет

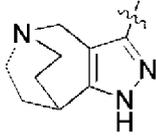
собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его



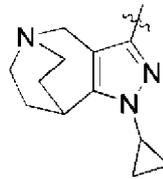
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



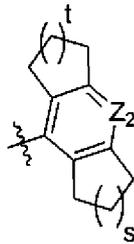
собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или



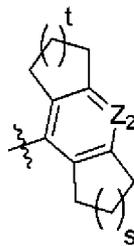
сольват, где  $R_1$  представляет собой

[0072] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



представляет собой

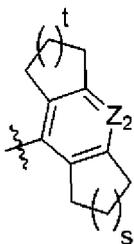
. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль



или сольват, где  $R_2$  представляет собой

,  $s$  имеет значение 1 и  $t$  имеет значение

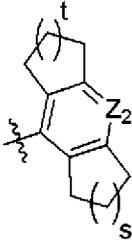
1. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



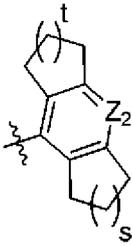
собой

,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ . В

некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

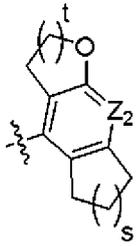


собой  $\text{C(H)}$ ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $\text{C(H)}$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

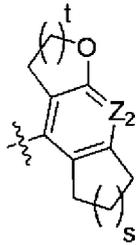


собой  $\text{N}$ ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $\text{N}$ .

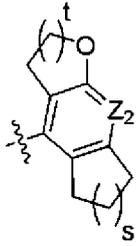
[0073] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



представляет собой  $\text{O}$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль

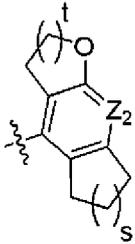


или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{O}$ ,  $s$  имеет значение 1 и  $t$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



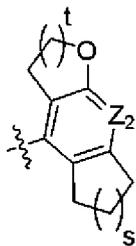
с собой ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ .

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



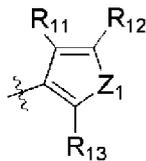
с собой ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(H)$ . В

некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

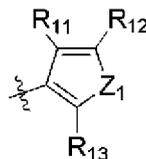


с собой ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $N$ .

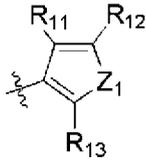
[0074] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

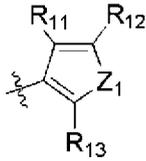


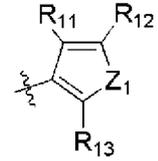
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль

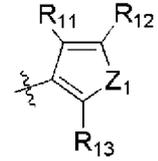


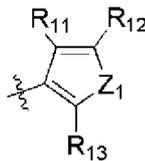
или сольват, где  $R_2$  представляет собой и  $Z_1$  представляет собой  $S$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

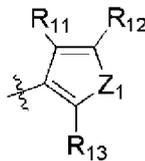


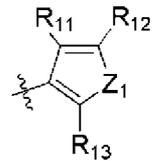
собой  и  $Z_1$  представляет собой  $-C(R_{17})=C(R_{17})$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его

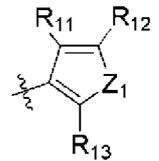


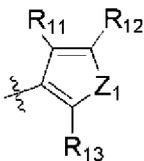
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой ,  $Z_1$  представляет собой  $-C(R_{17})=C(R_{17})-$  и каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

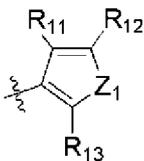


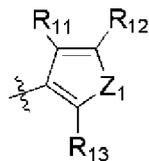
представляет собой  и  $Z_1$  представляет собой  $-C(H)=C(H)-$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или

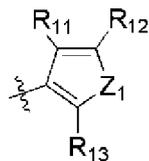


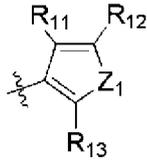
его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  и  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

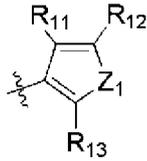


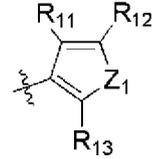
собой  и  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5-членного циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

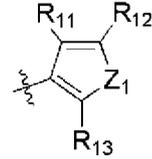


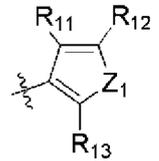
представляет собой  и  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

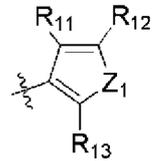


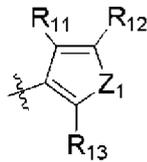
представляет собой  и R<sub>13</sub> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями R<sub>16</sub>. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически

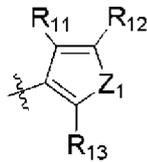


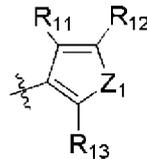
приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой  и R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R<sub>16</sub>. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или

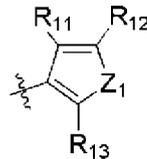


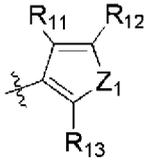
его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой , R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R<sub>16</sub>, и каждый R<sub>16</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub>



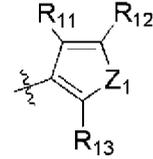
представляет собой , R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем R<sub>16</sub>, и R<sub>16</sub> выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль



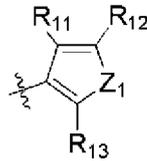
или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой , R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем R<sub>16</sub>, и R<sub>16</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет



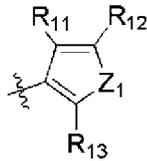
с собой и  $R_{13}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил или  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или

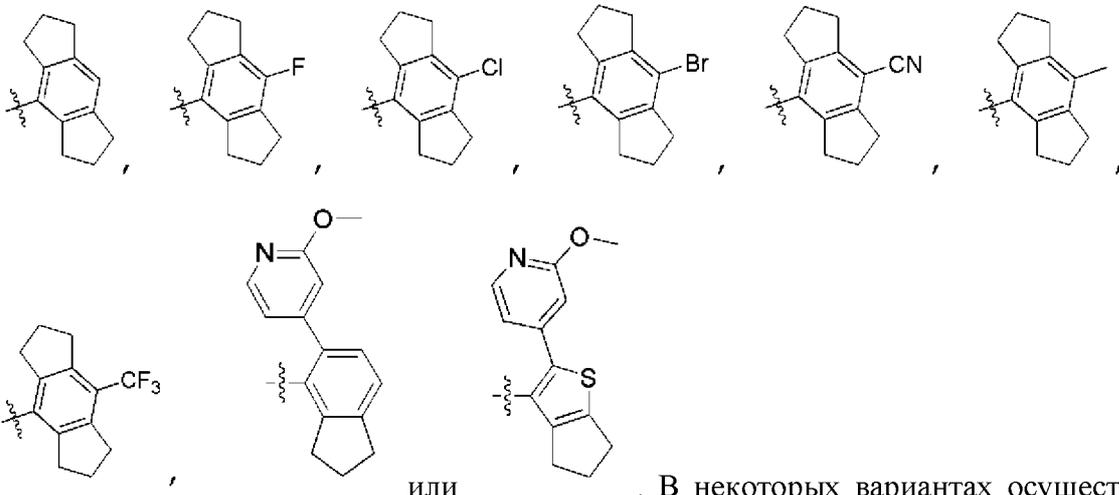


сольват, где  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

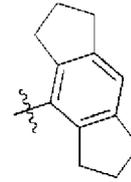


представляет собой  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил. и  $R_{13}$  представляет собой  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил.

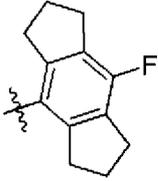
[0075] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой



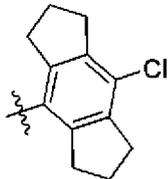
или . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически



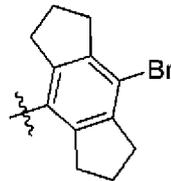
приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой



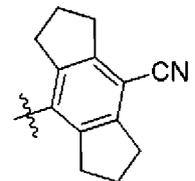
. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль

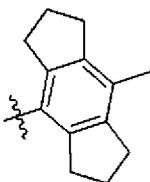


или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его

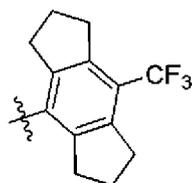


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой

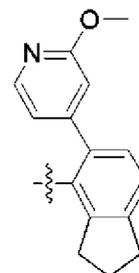
. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



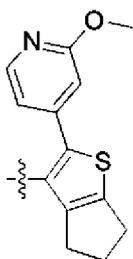
собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его

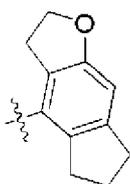


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет



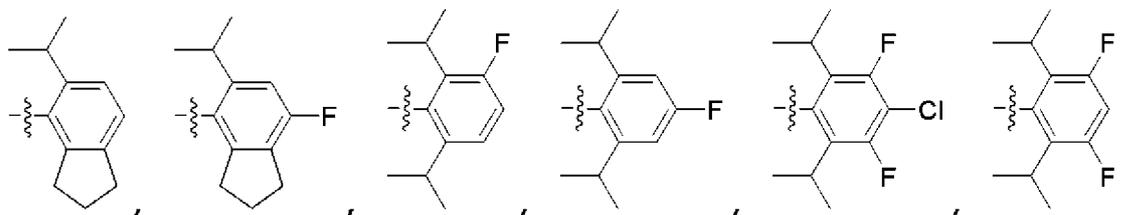
собой .

[0076] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub>



представляет собой .

[0077] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой







$R_9$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил-OR<sub>7</sub> или  $-C_1$ - $C_6$ алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил-OR<sub>7</sub> и  $-C_1$ - $C_6$ алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>; или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

$R_{13}$  представляет собой фенил или  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, где фенил и  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями  $R_{16}$ ;

$R_{14}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила,  $C_2$ - $C_9$ гетероарила, где  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил,  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил-OR<sub>7</sub> и  $-C_1$ - $C_6$ алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

$R_{18}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{19}$  представляет собой водород, галоген, -CN,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил-OR<sub>7</sub> или  $-C_1$ - $C_6$ алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

$m$  имеет значение 0, 1 или 2;

$n$  имеет значение 1, 2 или 3;

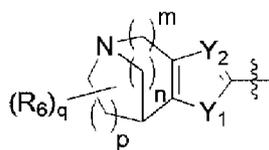
$p$  имеет значение 0, 1 или 2;

$q$  имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

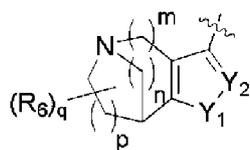
$s$  имеет значение 1, 2 или 3; и

$t$  имеет значение 1, 2 или 3.

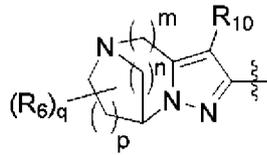
[0082] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой



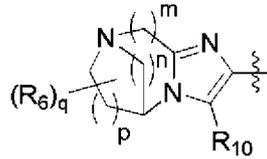
. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



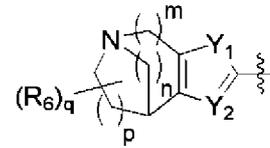
собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой .

[0083] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 2.

[0084] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 2.

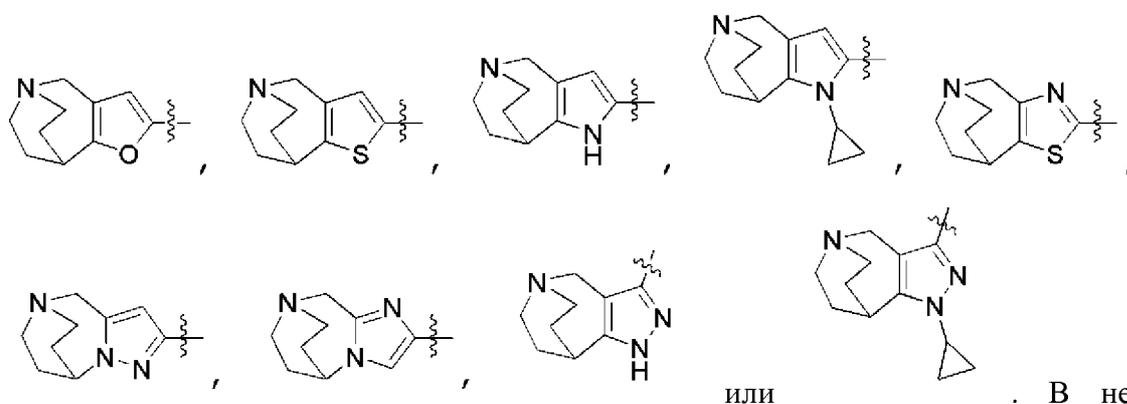
[0085] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1 и  $p$  имеет значение 1.

[0086] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$  и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  представляет собой  $-CH_3$ .

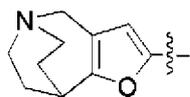


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $C(R_9)$  и  $R_9$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

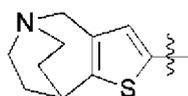
[0091] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой



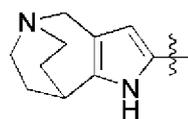
В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой



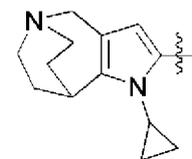
В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

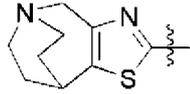


или сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его

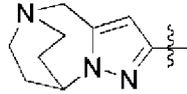


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

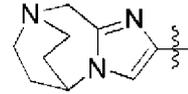
. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



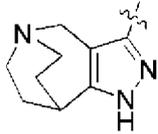
собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или



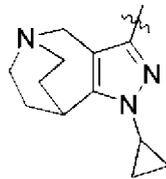
сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

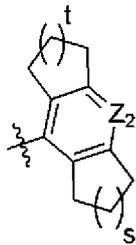


. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$

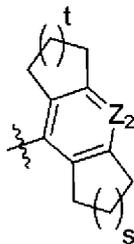


представляет собой .

[0092] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$

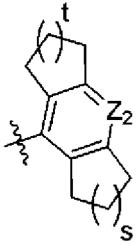


представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



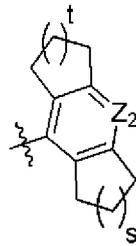
или сольват, где  $R_2$  представляет собой ,  $s$  имеет значение 1 и  $t$  имеет значение

1. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



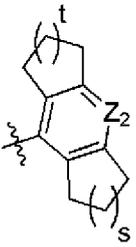
собой  $R_2$ ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ .

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



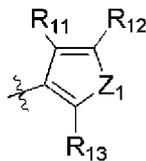
собой  $R_2$ ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(H)$ . В

некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет

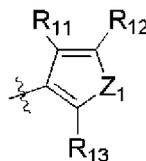


собой  $R_2$ ,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $N$ .

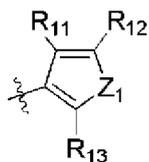
[0093] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



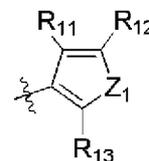
представляет собой  $R_2$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



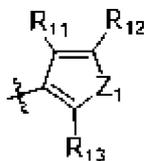
или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $R_2$  и  $Z_1$  представляет собой  $S$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



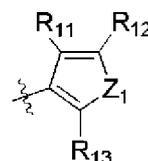
с собой и Z<sub>1</sub> представляет собой -C(R<sub>17</sub>)=C(R<sub>17</sub>)-. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его



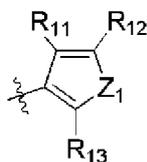
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой и Z<sub>1</sub> представляет собой -C(H)=C(H)-. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



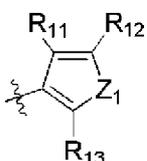
или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой и R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой , q имеет значение 1 и R<sub>13</sub> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями R<sub>16</sub>. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или

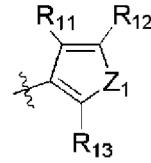


сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой , q имеет значение 1 и R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R<sub>16</sub>. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>2</sub> представляет собой

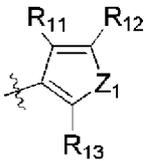


, q имеет значение 1, R<sub>13</sub> представляет собой пиридил, необязательно

замещенный 1 или 2 заместителями  $R_{16}$ , и каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически

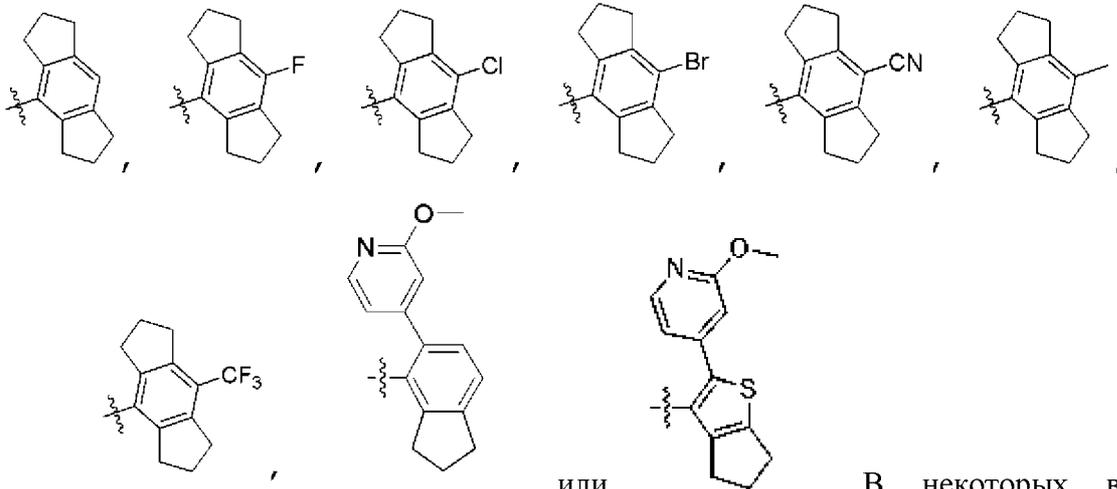


приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{---}$ ,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем  $R_{16}$ , и  $R_{16}$  выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой

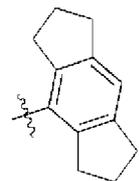


$\text{---}$ ,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем  $R_{16}$ , и  $R_{16}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкокси.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой

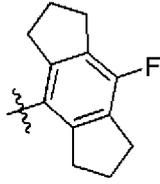


или  $\text{---}$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его

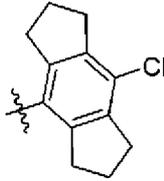


фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{---}$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение

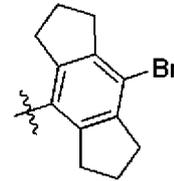
формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



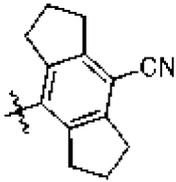
собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или



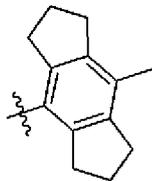
сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



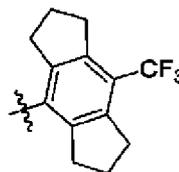
приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



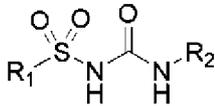
или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его



приемлемая соль или сольват, где  $X_3$  представляет собой  $-C(R_5)_2-$  и каждый  $R_5$  представляет собой водород.

[0097] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой  $N(R_3)$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой  $C(NO_2)(R_4)$ .

[0098] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ia);

где:

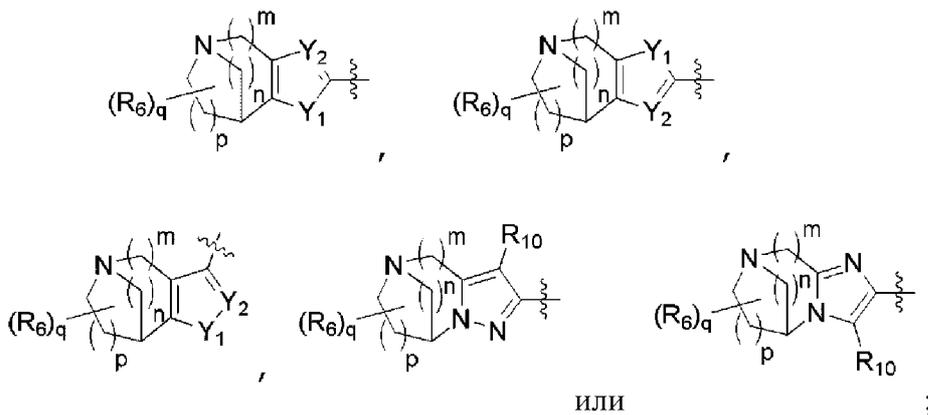
$Y_1$  представляет собой O, S или  $N(R_8)$ ;

$Y_2$  представляет собой N или  $C(R_9)$ ;

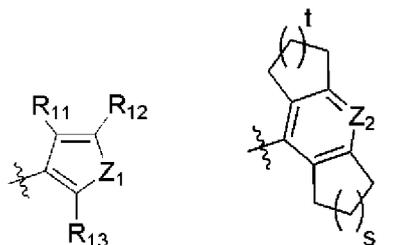
$Z_1$  представляет собой O, S,  $N(R_3)$  или  $-C(R_{17})=C(R_{17})-$ ;

$Z_2$  представляет собой N или  $C(R_{19})$ ;

$R_1$  представляет собой



или



$R_2$  представляет собой

или

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ -

C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sub>9</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sub>10</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> независимо выбраны из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>; или R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

R<sub>13</sub> представляет собой фенил или C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил, где фенил и C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R<sub>16</sub>;

каждый R<sub>16</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарила, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

каждый R<sub>17</sub> независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>18</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>19</sub> представляет собой водород, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

m имеет значение 0, 1 или 2;

n имеет значение 1, 2 или 3;

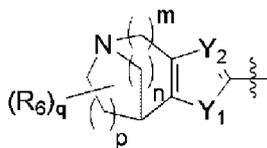
p имеет значение 0, 1 или 2;

q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

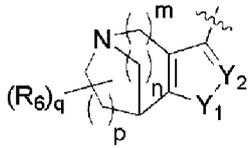
s имеет значение 1, 2 или 3; и

t имеет значение 1, 2 или 3.

[0099] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>1</sub> представляет собой

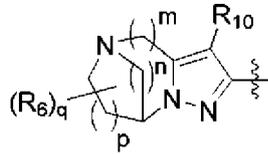


. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sub>1</sub> представляет



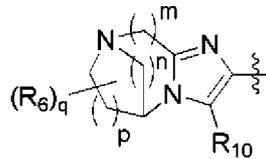
собой

. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$



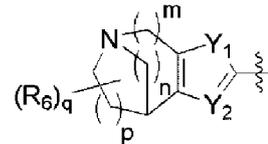
представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

[00100] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 2.

[00101] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  имеет значение 2.

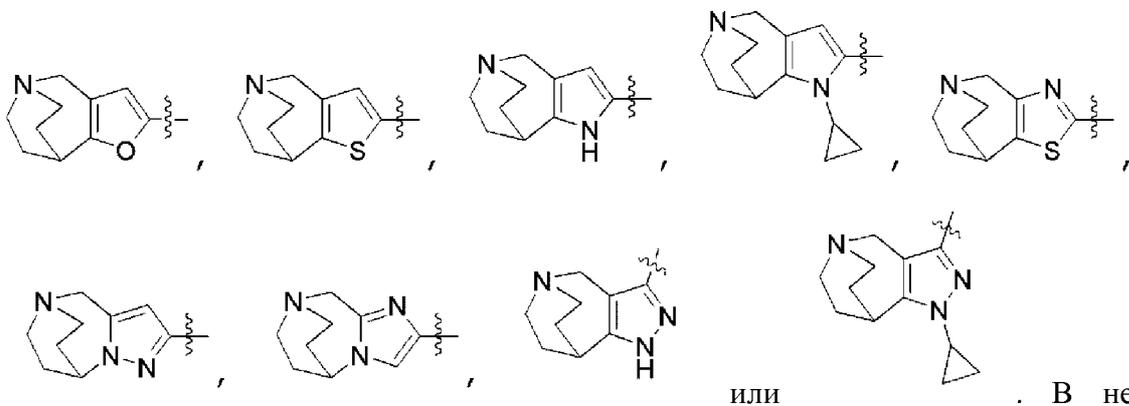
[00102] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1 и  $p$  имеет значение 1.

[00103] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его

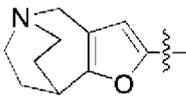


настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $C(R_9)$ , и  $R_9$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $C(R_9)$  и  $R_9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $C(R_9)$  и  $R_9$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

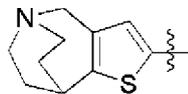
[00108] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой



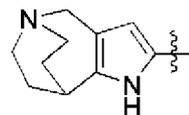
В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой



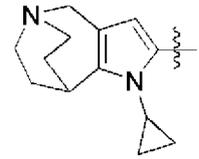
В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$



представляет собой В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль

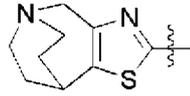


или сольват, где  $R_1$  представляет собой В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его



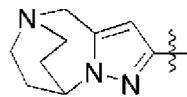
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



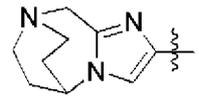
собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



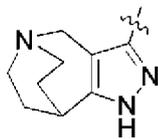
сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его



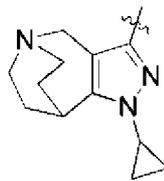
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_1$  представляет



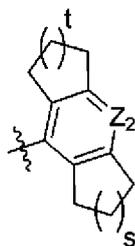
собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

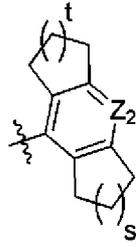
[00109] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей

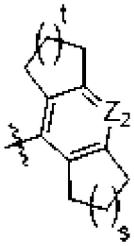
заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



или сольват, где  $R_2$  представляет собой

,  $s$  имеет значение 1 и  $t$  имеет значение

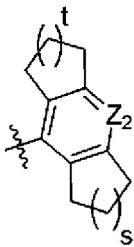
1. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



собой

,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ . В

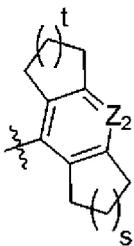
некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



собой

,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $C(H)$ . В

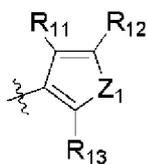
некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



собой

,  $s$  имеет значение 1,  $t$  имеет значение 1 и  $Z_2$  представляет собой  $N$ .

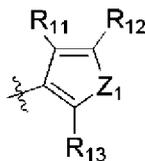
[00110] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



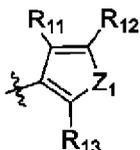
представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления в настоящей

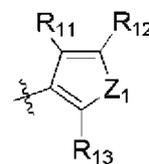
заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



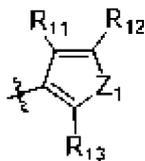
или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{R}_2$  и  $Z_1$  представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



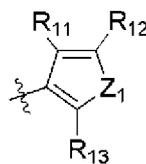
собой  $\text{R}_2$  и  $Z_1$  представляет собой  $-\text{C}(\text{R}_{17})=\text{C}(\text{R}_{17})-$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его



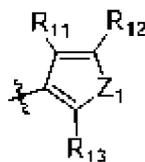
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{R}_2$  и  $Z_1$  представляет собой  $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{R}_2$  и  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

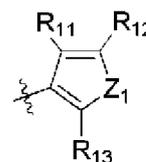


приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{R}_2$ , q имеет значение 1 и  $R_{13}$  представляет собой  $\text{C}_2$ - $\text{C}_9$ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями  $R_{16}$ . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или

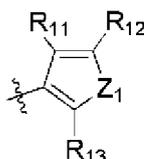


сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{R}_2$ , q имеет значение 1 и  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями  $R_{16}$ . В некоторых

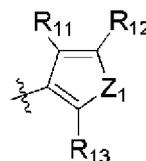
вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или



его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями  $R_{16}$ , и каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль

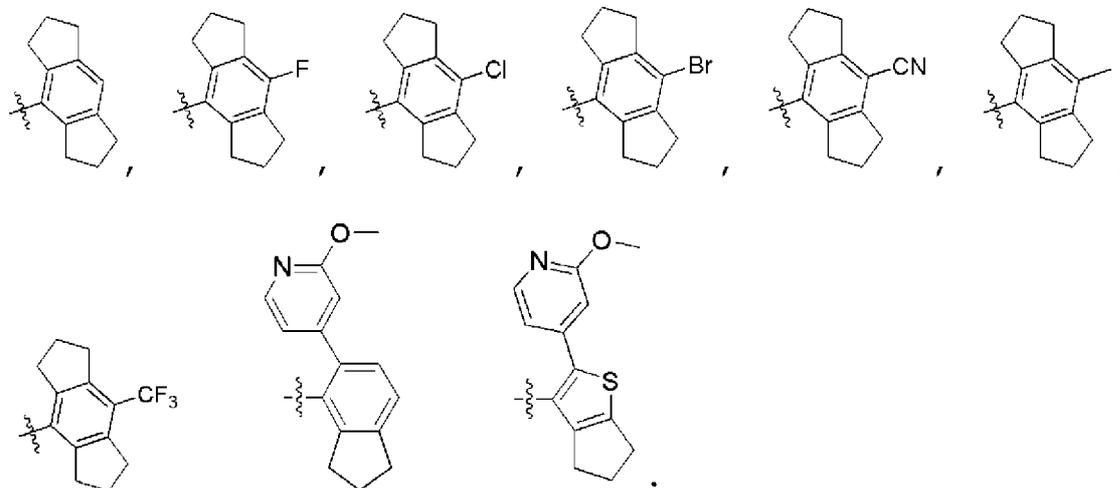


или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем  $R_{16}$ , и  $R_{16}$  выбран из галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем  $R_{16}$  и  $R_{16}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.

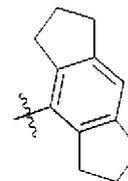
[00111] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $q$  имеет значение 1,  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 заместителем  $R_{16}$  и  $R_{16}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.



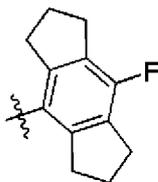
или

. В некоторых вариантах осуществления

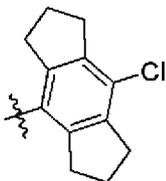
в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



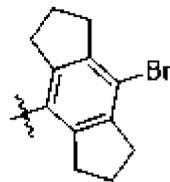
приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой



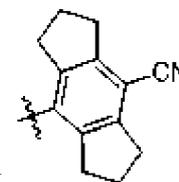
. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$



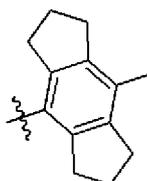
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



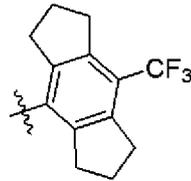
или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его



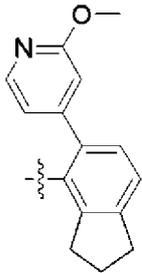
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет



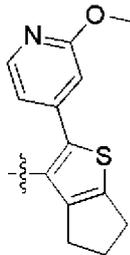
собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_2$  представляет собой

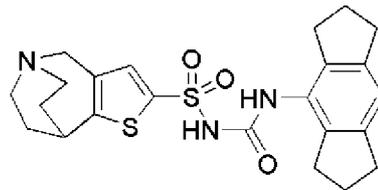
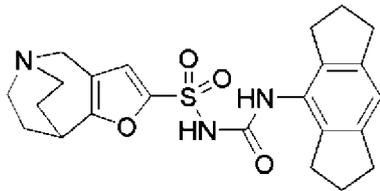


. В . В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_2$  представляет собой .

[00112] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение, выбранное из:



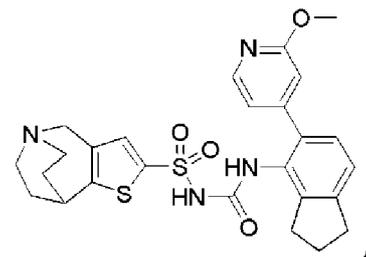
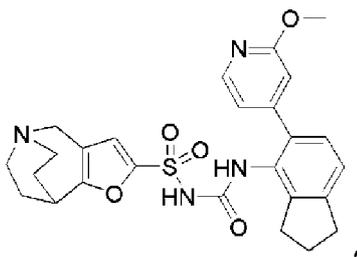
и

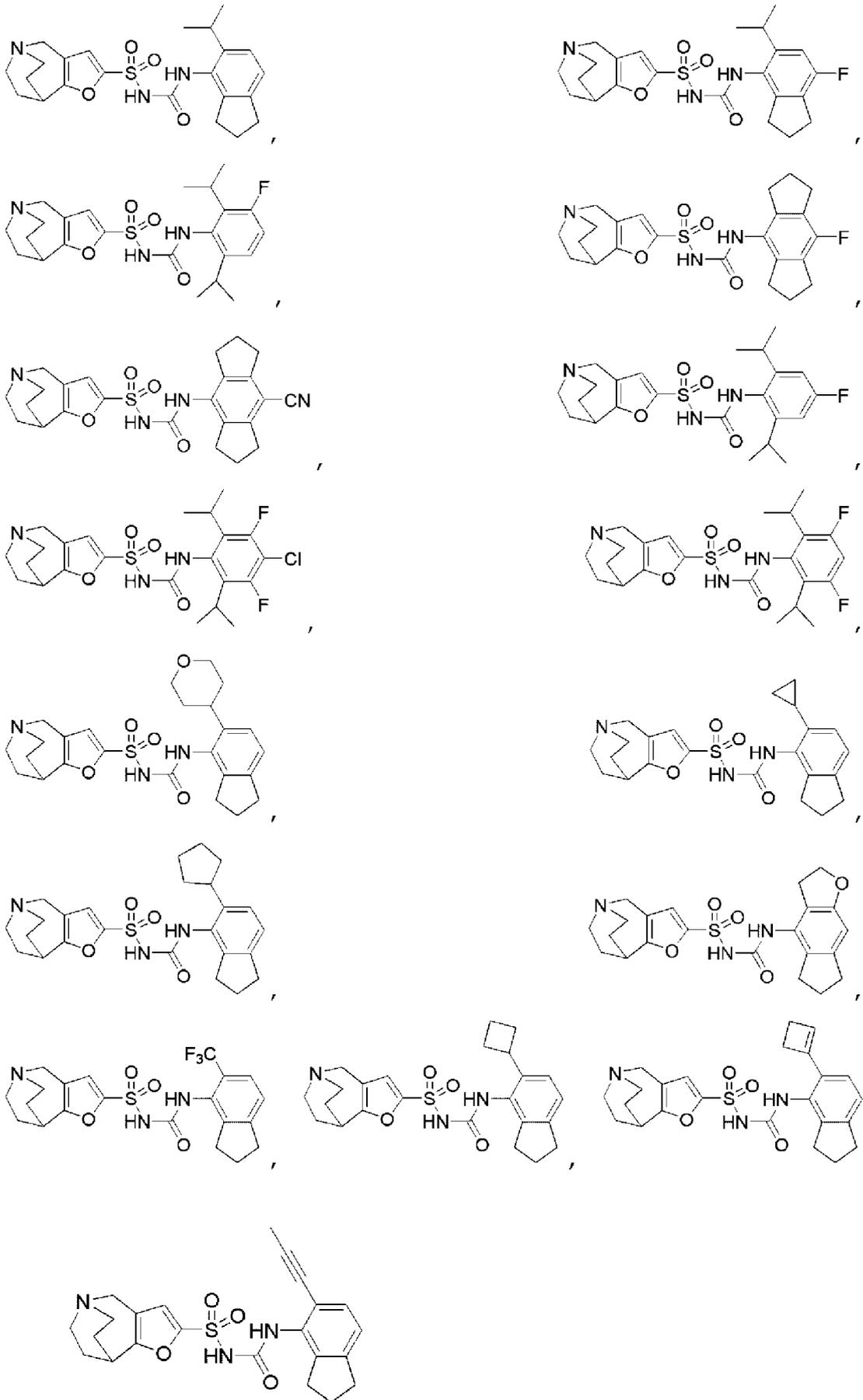
;

или его

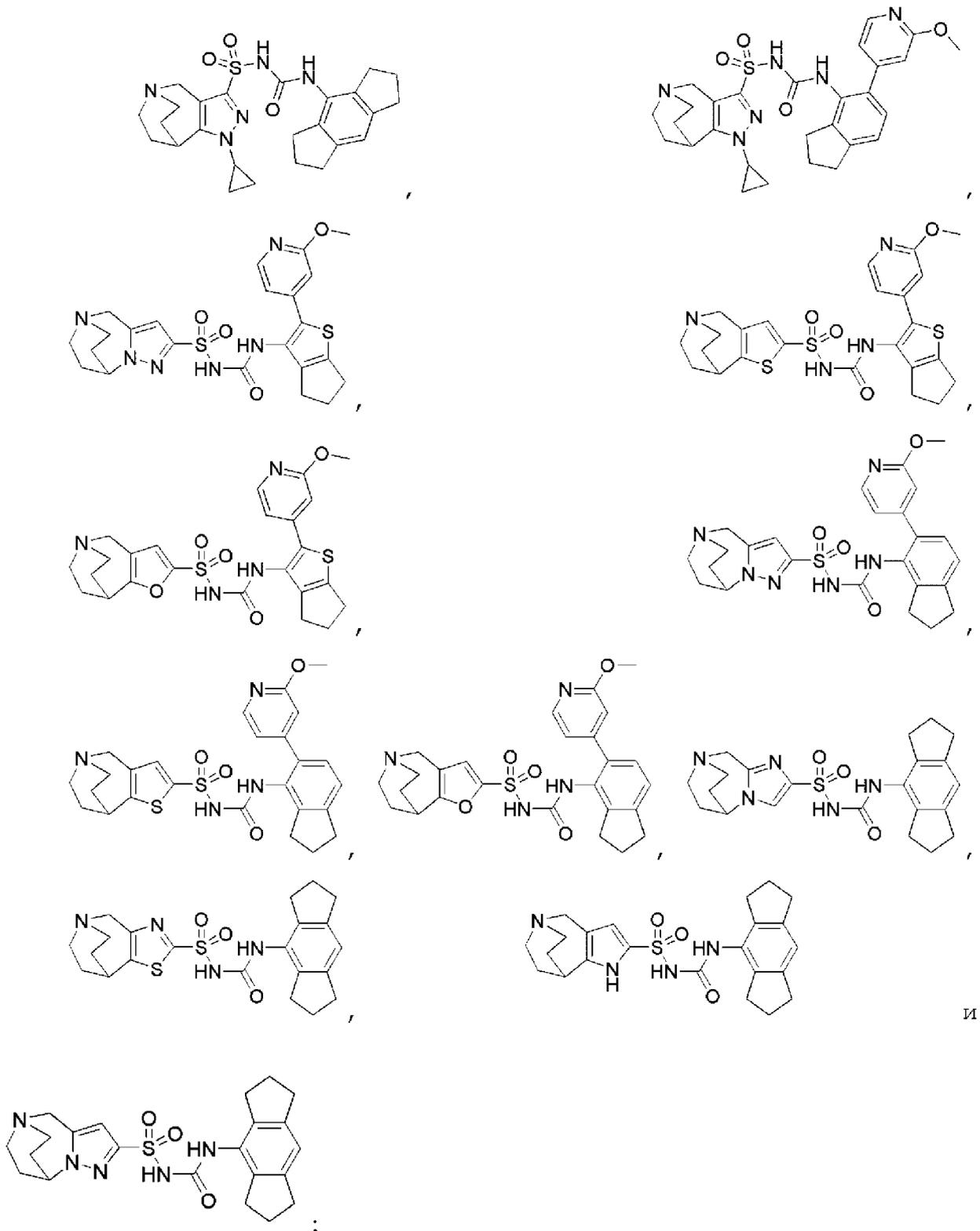
фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00113] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение, выбранное из:





[00114] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00115] В настоящей заявке рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Описанные в настоящем описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

[00116] В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (средства) (например, соединение формулы (I'), (I) или (Ia)) присутствует в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления любое соединение, описанное выше, подходит для любого способа или композиции, описанных в настоящей заявке.

### **Другие формы соединений, раскрытых в настоящей заявке**

#### Изомеры

[00117] Помимо этого, в некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в настоящей заявке, включают все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen (E)- и zusammen (Z)-изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых случаях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящей заявке соединения включают все возможные таутомеры в рамках описанных в настоящей заявке формул. В некоторых случаях описанные в настоящей заявке соединения имеют один или несколько хиральных центров, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в настоящей заявке соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, представленных в настоящей заявке, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной стадии получения, комбинации или взаимопреобразования, полезны для описанных в настоящей заявке применений. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны диссоциирующие комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.), и их разделяют на основании этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют при помощи хиральной хроматографии или предпочтительно при помощи методов разделения/разрешения, основанных на различиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают вместе с разделяющим агентом любым известным способом, который не приводит к рацемизации.

#### Меченые соединения

[00118] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения существуют в их изотопно-меченных формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящей заявке, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящей заявке, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящей заявке соединения включают изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям, указанным в настоящей заявке, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включены в описанные в настоящей заявке соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Описанные в настоящей заявке соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченные соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , являются полезными в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$  и углерода-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и детекции. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , дает определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления изотопно-меченные соединения, их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные получают любым подходящим способом.

[00119] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения метят другими способами, включая, но не ограничиваясь этим, использование хромофоров или флуоресцентных молекул, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### Фармацевтически приемлемые соли

[00120] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящей заявке, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящей заявке, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00121] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке

соединения содержат кислотные или основные группы и, следовательно, взаимодействуют с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящей заявке, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

#### Сольваты

[00122] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения существуют в виде сольватов. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Далее в настоящей заявке описаны способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00123] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и, в некоторых вариантах осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкогольаты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящей заявке соединений легко могут быть получены или образованы в процессе осуществления способов, описанных в настоящей заявке. Исключительно в качестве примера, гидраты описанных в настоящей заявке соединений обычно получают путем перекристаллизации из смеси водно-органических растворителей с использованием органических растворителей, включая, но не ограничиваясь этим, диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, представленные в настоящей заявке соединения существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящей заявке.

#### **Синтез соединений**

[00124] В некоторых вариантах осуществления синтез описанных в настоящей заявке соединений осуществляют с использованием средств, описанных в химической литературе, с использованием способов, описанных в настоящей заявке, или их комбинации. Кроме того, растворители, температуры и другие реакционные условия, представленные в настоящей заявке, могут варьироваться.

[00125] В других вариантах осуществления исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза описанных в настоящей заявке соединений, синтезируют или получают из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь этим, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

[00126] В дополнительных вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения и другие родственные соединения, имеющие другие заместители, синтезируют с использованием методов и материалов, описанных в настоящей заявке, а

также тех, которые признаны в данной области, например, описанных в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (все они включены в качестве ссылки для такого раскрытия). Общие способы получения соединения, раскрытого в настоящей заявке, могут быть выведены из реакций, и реакции могут быть модифицированы путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, присутствующих в формулах, представленных в настоящей заявке. В качестве ориентира можно использовать следующие способы синтеза.

### **Использование защитных групп**

[00127] В описанных реакциях может оказаться необходимым защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, амино-, имино-, тио- или карбоксильные группы, если они желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используются для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа могла быть удалена разными способами. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно разных условиях реакции, выполняют требование дифференцированного удаления.

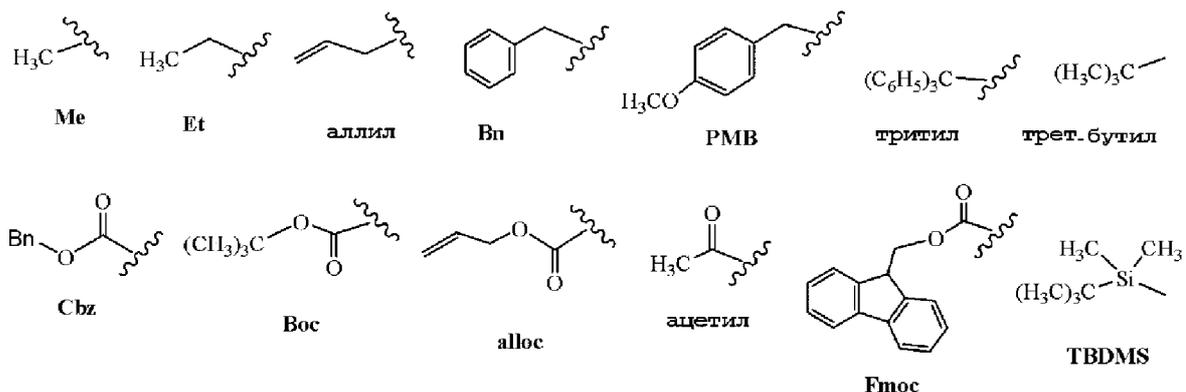
[00128] Защитные группы можно удалить с использованием кислоты, основания, восстановительных условий (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условий. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются кислотно-лабильными и могут использоваться для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных фрагментов в присутствии аминных групп, защищенных *Sbz*-группами, которые удаляются гидрогенолизом, и *Fmoc*-группами, которые являются основно-лабильными. Реакционноспособные карбоновокислотные и гидроксильные группы могут блокироваться основно-лабильными группами, такими как, но не ограничиваясь этим, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных кислотно-лабильными группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые устойчивы как к кислотам, так и к основаниям, но удаляются гидролитически.

[00129] Реакционноспособные карбоновокислотные и гидроксильные группы также могут блокироваться гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминные группы, способные образовывать водородные связи с кислотами, могут блокироваться основно-лабильными группами, такими как *Fmoc*. Реакционноспособные карбоновокислотные группы можно защитить путем преобразования в простые сложноэфирные соединения, как показано в настоящей заявке,

что включает преобразование в сложные алкиловые эфиры, или их можно блокировать окислительно-удаляемыми защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как одновременно присутствующие аминогруппы можно блокировать фторид-лабильными силилкарбаматами.

[00130] Блокирующие аллильные группы полезны в присутствии кислотных и основно-защитных групп, поскольку первые стабильны и могут быть впоследствии удалены с использованием металлических или пи-кислотных катализаторов. Например, защиту аллил-блокированной карбоновой кислоты можно снять при помощи,  $Pd^0$ -катализируемой реакции в присутствии кислотного-лабильного трет-бутилкарбамата или основно-лабильных ацетатных аминозащитных групп. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток прикреплен к смоле, эта функциональная группа является блокированной и не может взаимодействовать. После высвобождения из смолы функциональная группа становится доступной для взаимодействия.

[00131] Обычно блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



[00132] Другие защитные группы, а также подробное описание процедур, применимых для создания защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки для такого раскрытия).

### Способы лечения и профилактики

[00133] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения метаболического заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения метаболического заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где метаболическое заболевание выбрано из диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения диабета 2 типа у нуждающегося в этом пациента,

включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения атеросклероза у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения ожирения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения подагры у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00134] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание печени выбрано из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита или цирроза.

[00135] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания легких у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание легких выбрано из астмы, COPD и легочного идиопатического фиброза.

[00136] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания центральной нервной системы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

[00137] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia)



фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения инсульта у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

#### **Фармацевтические композиции и способы введения**

[00139] Описанные в настоящей заявке ингибиторы NLRP3 вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения при лечении или профилактике заболеваний, нарушений или состояний. Введение ингибиторов NLRP3, описанных в настоящей заявке, может осуществляться в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора NLRP3 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00140] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения вводят в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления описанные в настоящей заявке соединения комбинируют с выбранным фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящей заявке фармацевтически подходящим (или приемлемым) эксципиентом, физиологически подходящим (или приемлемым) эксципиентом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в соответствии с выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00141] Соответственно, в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно описанное в настоящей заявке соединение или фармацевтически приемлемую соль, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или эксципиент(эксципиенты)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не вреден для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

[00142] В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00143] В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая

композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I'), (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00144] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, является по существу чистым в том смысле, что оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1%, других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[00145] Эти композиции включают композиции, подходящие для перорального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

[00146] Иллюстративные фармацевтические композиции используют в форме фармацевтического препарата, например в твердой, полутвердой или жидкой форме, который включает одно или несколько раскрытых соединений, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или эксципиентом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент смешивают, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, подходящих для применения. Активное целевое соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

[00147] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы NLRP3, описанные в настоящей заявке, вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для местного введения при лечении или профилактике кожных заболеваний, расстройств или состояний. Под “биологически совместимой формой, подходящей для местного введения” подразумевают форму ингибитора NLRP3 для введения, в которой любые токсические эффекты перевешиваются терапевтическими эффектами ингибитора. Введение ингибиторов NLRP3, описанных в настоящей заявке, можно осуществлять в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора NLRP3 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00148] Ингибитор NLRP3 для местного введения может быть представлен в виде

аэрозоля, полутвердой фармацевтической композиции, порошка или раствора. Под термином “полутвердая композиция” подразумевают мазь, крем, бальзам, желе или другую фармацевтическую композицию по существу аналогичной консистенции, подходящую для нанесения на кожу. Примеры полутвердых композиций приведены в главе 17 *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, опубликованного Lea and Febiger (1970), и в главе 67 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th Edition (1975), опубликованного Mack Publishing Company.

[00149] Дермальные или кожные пластыри представляют собой еще один способ чрескожной доставки терапевтических или фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке. Пластыри могут содержать усилитель абсорбции, такой как DMSO, для повышения абсорбции соединений. Пластыри могут включать такие, которые контролируют скорость доставки лекарственного средства к коже. Пластыри могут обеспечивать различные системы дозирования, включая резервуарную систему или монолитную систему соответственно. Резервуарная конструкция может, например, иметь четыре слоя: клейкий слой, непосредственно контактирующий с кожей, регулирующую мембрану, которая контролирует диффузию молекул лекарственного средства, резервуар для молекул лекарственного средства и водостойкую подложку. Такая конструкция доставляет однородные количества лекарственного средства в течение определенного периода времени, скорость доставки должна быть меньше предела насыщения для различных типов кожи. Монолитная конструкция, например, обычно имеет только три слоя: клейкий слой, полимерную матрицу, содержащую соединение, и водонепроницаемую подложку. Такая конструкция доставляет насыщающее количество лекарственного средства к коже. Таким образом, доставка контролируется кожей. Когда количество лекарственного средства в пластыре уменьшается до ниже насыщающего уровня, скорость доставки падает.

[00150] В одном варианте осуществления композиция для местного применения может, например, иметь форму гидрогеля на основе полиакриловой кислоты или полиакриламида; в виде мази, например, с полиэтиленгликолем (ПЭГ) в качестве носителя, как и стандартная мазь DAB 8 (50% ПЭГ 300, 50% ПЭГ 1500); или в виде эмульсии, особенно микроэмульсии на основе вода-в-масле или масло-в-воде, необязательно с добавлением липосом. Подходящие ускорители проницаемости (захватывающие вещества) включают сульфоксидные производные, такие как диметилсульфоксид (DMSO) или децилметилсульфоксид (децил-MSO) и транскутол (диэтиленгликольмоноэтиловый эфир) или циклодекстрин; а также пирролидоны, например 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту или биоразлагаемый N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон и его сложные эфиры с жирными кислотами; производные мочевины, такие как додецилмочевина, 1,3-дидодецилмочевина и 1,3-дифенилмочевина; и терпены, например D-лимонен, ментон,  $\alpha$ -терпинол, карвол, лимоненксид или 1,8-цинеол.

[00151] Мази, пасты, кремы и гели также могут содержать эксципиенты, такие как

крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту и тальк или их смеси. Порошки и спреи также могут содержать эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Растворы нанокристаллических противомикробных металлов могут быть преобразованы в аэрозоли или спреи любым из известных способов, обычно используемых для изготовления аэрозольных фармацевтических препаратов. Как правило, такие способы включают повышение давления или создание средств для повышения давления в контейнере, содержащем раствор, обычно используя инертный газ-носитель и пропуская сжатый газ через небольшое отверстие. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00152] Носитель также может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, стерильности, стабильности, скорости растворения или запаха композиции. Композиции против старения кожи могут также дополнительно включать антиоксиданты, солнцезащитные фильтры, натуральные ретиноиды (например, ретинол) и другие добавки, обычно присутствующие в композициях для ухода за кожей.

[00153] В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, для образования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения по изобретению или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. Говоря об этих композициях до придания им лекарственной формы как о гомогенных, подразумевают, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композицию легко подразделяют на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00154] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) рассматриваемую композицию смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: (1) наполнителями или создающими объем веществами, такими как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнителями, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как кросповидон, натрий

кроскармеллоза, натрий крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин; (6) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающими агентами, такими как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красителями. В случае капсул, таблеток и пилюль в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные агенты. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции аналогичного типа также используются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[00155] В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрий крахмалгликолята или сшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящей машине смеси рассматриваемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют насечки или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00156] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо заявленной композиции, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, циклодекстрины и их смеси.

[00157] В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к рассматриваемой композиции, содержат суспендирующие агенты, такие как, например,

этокселированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

[00158] В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к рассматриваемой композиции, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00159] Композиции и соединения, раскрытые в настоящей заявке, альтернативно вводят при помощи аэрозоля. Это осуществляют путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления используют неводную (например, фторуглеродный пропеллент) суспензию. В некоторых вариантах осуществления используют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие на агент сдвигового усилия, что приводит к разложению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем формулирования водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твинны, плуроники или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[00160] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают рассматриваемую композицию в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые восстанавливают в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[00161] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть поддерживается, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого

размера частиц, в случае дисперсий, и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[00162] Доза композиции, включающей по меньшей мере одно описанное в настоящей заявке соединение, варьируется в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00163] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое необходимо лечить (или предотвратить). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Как правило, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная безрецидивная и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00164] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех или более раз в день.

[00165] Введение доз можно повторять в зависимости от фармакокинетических параметров лекарственной формы и используемого пути введения.

[00166] Особенно выгодно формулировать композиции в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная дозированная форма, в контексте настоящей заявки, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для млекопитающих, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для лекарственных форм диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик ингибитора NLRP3 и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных для области составления композиций таких активных соединений для лечения чувствительности у индивидуумов. Конкретная доза может быть легко рассчитана специалистом в данной области техники, например, в соответствии с приблизительной массой тела или площадью поверхности тела пациента или объемом, занимаемым телом. Дозу также рассчитывают в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозы для лечения, обычно осуществляется специалистами в данной области. Такие расчеты могут осуществить специалисты в данной области техники без излишнего экспериментирования в свете описанной в настоящей заявке активности ингибитора

NLRP3 в анализируемых препаратах клеток-мишеней. Точные дозы определяются в сочетании со стандартными исследованиями доза-ответ. Должно быть понятно, что количество фактически вводимой композиции будет определяться практикующим врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние или состояния, подлежащие лечению, выбор вводимой композиции, возраст, массу тела и ответ индивидуального пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный путь введения.

[00167] Токсичность и терапевтическую эффективность таких ингибиторов NLRP3 можно определить с использованием стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Ингибиторы NLRP3, которые демонстрируют большие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Хотя ингибиторы NLRP3, которые проявляют токсические побочные эффекты, могут использоваться, следует позаботиться о разработке системы доставки, которая нацеливает такие ингибиторы на участок пораженной ткани, чтобы свести к минимуму потенциальное повреждение неинфицированных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

[00168] Данные, полученные в анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно использовать при определении диапазона дозировок для применения у людей. Дозировка таких ингибиторов NLRP3 предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого ингибитора NLRP3, используемого в способе, описанном в настоящей заявке, терапевтически эффективную дозу изначально можно определить из анализов клеточных культур. Доза может быть сформулирована на животных моделях для достижения диапазона циркулирующих в плазме концентраций, который включает IC<sub>50</sub> (т.е. концентрацию ингибитора NLRP3, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как определено в клеточной культуре. Такая информация может быть использована для более точного определения полезных доз для человека. Уровни в плазме можно измерить, например, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

### **ПРИМЕРЫ**

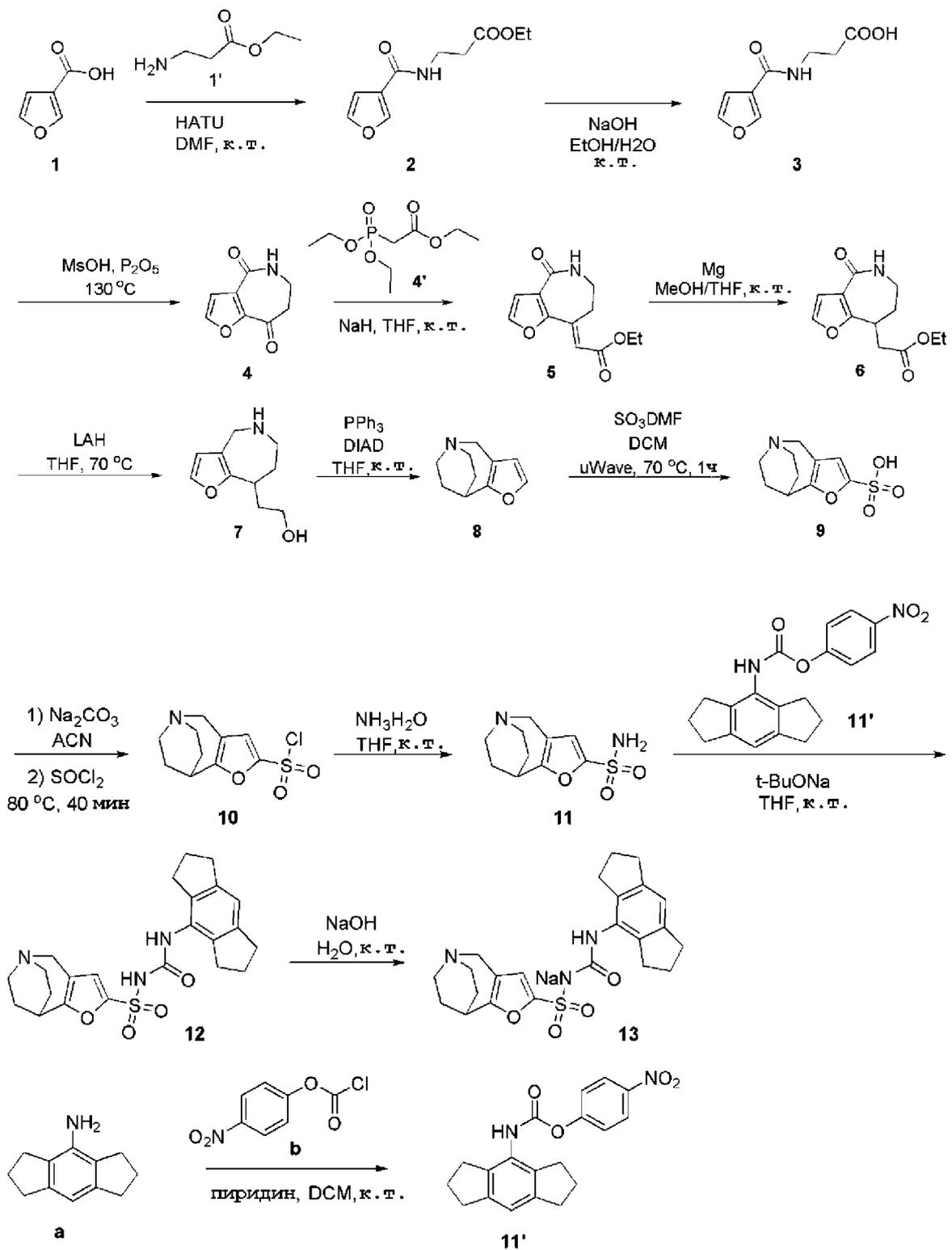
[00169] Следующие примеры предложены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящей заявке. Все ссылки на литературу в этих примерах и в других разделах описания включены в настоящую заявку посредством ссылок для всех целей правового характера, для которых они могут служить. Исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза описанных в настоящей заявке соединений, могут быть синтезированы или

могут быть получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь этим, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

[00170] В настоящей заявке используются стандартные аббревиатуры и акронимы, определенные в J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A. Другие аббревиатуры и акронимы, используемые в настоящей заявке, представляют собой следующие:

THF	тетрагидрофуран
ACN	ацетонитрил
DMF	N, N-диметилформамид
EtOH	этанол
MeOH	метанол
DCM	дихлорметан
EtOAc	этилацетат
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
DI EA	N, N-диизопропилэтиламин
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	пентоксид фосфора
MsOH	метансульфоновая кислота
NaNH	гидрид натрия
Mg	магний
LiAlH <sub>4</sub>	алюмогидрид лития
PPH <sub>3</sub>	трифенилфосфин
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
SO <sub>3</sub> .DMF	комплекс N, N-диметилформамида и триоксида серы
SOCl <sub>2</sub>	тионилхлорид
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония
t-BuONa	трет-бутоксид натрия
NaOH	гидроксид натрия
Mw	микроволновой нагрев
OVN	в течение ночи
к.т.	комнатная температура
SM	исходное вещество

**Пример 1: Синтез ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-c]азепин-2-ил)сульфонил)амида натрия (13)**



[00171] К раствору соединения **1** (5,0 г, 44 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли HATU (25,5 г, 67 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (23,0 г, 178 ммоль, 4 экв.) и соединение **1'** (10,3 г, 67 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **2** (9 г).

[00172] К раствору соединения **2** (9,0 г, 42 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (190 мл) добавляли NaOH (5,4 г, 136 ммоль, 3 экв. в 190 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Уровень pH доводили при помощи 1 N HCl до 2. Смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения **3** (6 г).

[00173] В 500-мл круглодонную колбу добавляли P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> к раствору соединения **3** (5,0 г, 27 ммоль, 1,0 экв.) в MsOH (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Смесь выливали на лед/воду, затем pH доводили до 10 при помощи Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали DCM, объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **4** (2,5 г).

[00174] К раствору соединения **4'** (12,2 г, 54 ммоль, 1,5 экв.) в THF (60 мл) добавляли NaN (1,26 г, 54 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 30 минут добавляли соединение **4** (6 г, 36 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По каплям добавляли воду (20 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **5** (11,9 г).

[00175] К раствору соединения **5** (2,0 г 8,5 ммоль, 1 экв.) в MeOH/THF (100/10 мл) добавляли Mg (1,2 г, 34 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в охлажденный льдом 2N раствор HCl (50 мл). Кислотный раствор обрабатывали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8,5-9. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **6** (1,7 г).

[00176] К раствору соединения **6** (1,7 г 7,2 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли ЛАН (5,4 г, 143 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь гасили водой и водным раствором NaOH. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали MeOH. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **7** (700 мг).

[00177] К раствору PPh<sub>3</sub> (2,2 г, 8,3 ммоль, 3 экв.) и DIAD (1,7 г, 8,3 ммоль, 3 экв.) в THF (100 мл) при 0°C добавляли соединение **7** (500 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **8** (330 мг).

[00178] В микроволновой пробирке к раствору соединения **8** (326 мг, 2,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли SO<sub>3</sub>DMF (918 мг, 6,0 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали в микроволновой печи при 70°C в течение 1 часа. Когда реакция завершилась, произошло осаждение темного твердого вещества. Растворитель декантировали, а твердое вещество растворяли в воде (20 мл) и лиофилизировали с получением неочищенной смеси

соединения **9** (400 мг), которую использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[00179] К раствору соединения **9** (670 мг, 2,76 ммоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (584 мг, 5,51 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут, затем упаривали досуха при пониженном давлении. Затем добавляли  $\text{SOCl}_2$  (10 мл). Смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 40 минут, затем упаривали досуха с получением соединения **10**, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

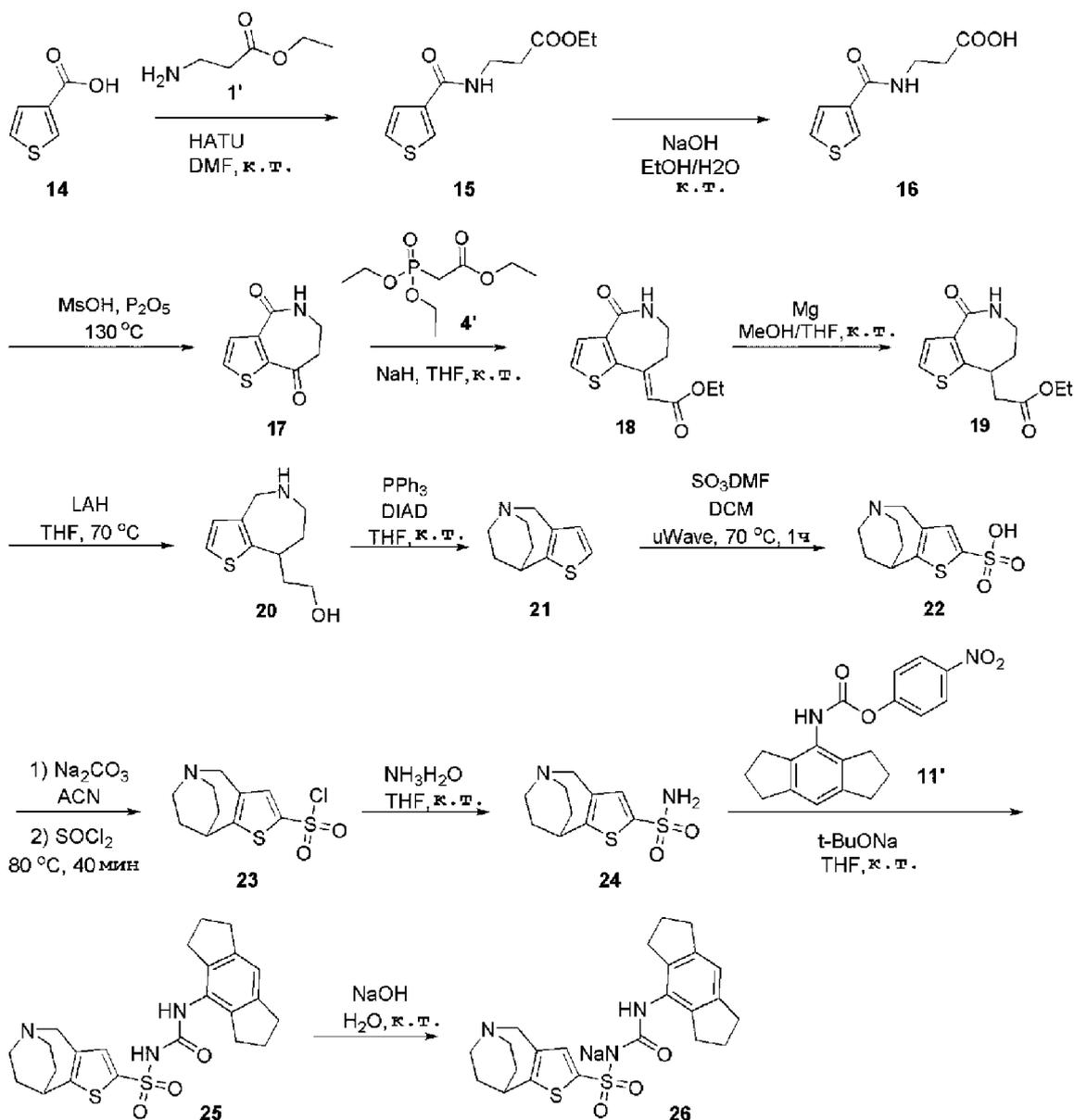
[00180] К раствору соединения **10** в THF (5 мл) медленно добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **11** (270 мг).

[00181] К раствору соединения **11** (120 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (15 мл) добавляли раствор  $t\text{-BuONa}$  (240 мг, 2,5 ммоль, 5,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор соединения **11'** (250 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **12** (200 мг). ЖХМС:  $[\text{M}+1]^+=442$ .

[00182] К водному раствору  $\text{NaOH}$  (22,7 мл, 0,02 N  $\text{NaOH}$ ) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли соединение **12** (200 мг, 0,454 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь затем лиофилизировали с получением соединения **13** в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $[\text{M}-\text{Na}+1]^+=442,15$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,85 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,22-3,10 (м, 2H), 3,04-2,95 (м, 3H), 2,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,06-1,91(м, 8H).

[00183] К раствору соединения **a** (3,8 г, 21,97 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (50 мл) добавляли пиридин (10,97 мл, 136,24 ммоль, 6,0 экв.) и соединение **b** (3,99 г, 19,77 ммоль, 0,9 экв.) медленно при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли DCM (300 мл) и промывали 0,6 M раствором  $\text{HCl}$  (300 мл). Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением соединения **11'** (6,5 г), которое использовали без дополнительной очистки.

**Пример 2: Синтез ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанотиено[3,2-c]азепин-2-ил)сульфонил)амида натрия (26)**



[00184] Смесь соединения **14** (2,0 г, 15,6 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (8,1 г, 62,4 ммоль, 4,0 экв.) и HATU (9,0 г, 23,4 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли соединение **1'** (3,6 г, 23,4 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (80 мл × 3). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл × 3), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **15** (3,06 г).

[00185] К раствору соединения **15** (3,06 г, 13,46 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) медленно добавляли NaOH (1,62 г, 40,39 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Уровень pH доводили до 2 при помощи 3М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл × 3), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения **16** (2,4 г)

которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00186] К раствору соединения **16** (1,94 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) в MsOH (40 мл) добавляли раствор P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (6,9 г, 48,7 ммоль, 5,0 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали при помощи DCM. Объединенный органический слой концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **17** (1,24 г).

[00187] К раствору соединения **4'** (1,56 г, 6,95 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C добавляли NaN (1,26 г, 54 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут добавляли соединение **17** (1,05 г, 5,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли по каплям воду (40 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл × 3), насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения **18** (1,2 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00188] К раствору соединения **5** (1,2 г, 4,78 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) и THF (4 мл) добавляли Mg (470 мг, 19,10 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Уровень pH смеси доводили до 1 при помощи 3M HCl и экстрагировали при помощи DCM (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали NaHCO<sub>3</sub> (45 мл), насыщенным солевым раствором (45 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения **19** (1,2 г).

[00189] К раствору соединения **19** (1,2 г, 50,14 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли ЛАН (3,8 г, 100,29 ммоль, 20,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали и гасили ледяной водой (10 мл), NaOH (3N, 5 мл) и водой (30 мл). Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **20** (270 мг).

[00190] К смеси соединения **7** (270 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) и PPh<sub>3</sub> (1,26 г, 4,79 ммоль, 3,5 экв.) в безводном THF (50 мл) медленно добавляли DIAD (830 мг, 4,11 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **21** (180 мг).

[00191] Смесь соединения **21** (156 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) и SO<sub>3</sub>.DMF (400 мг, 2,61 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 70°C при микроволновом нагреве в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения **22** (200 мг), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[00192] Раствор соединения **22** (90 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в SOCl<sub>2</sub> (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения **23**, которое использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки.

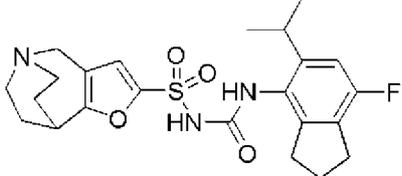
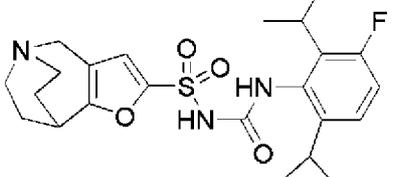
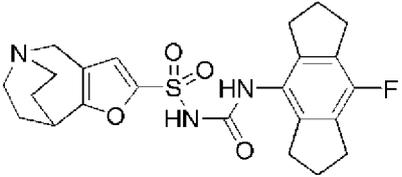
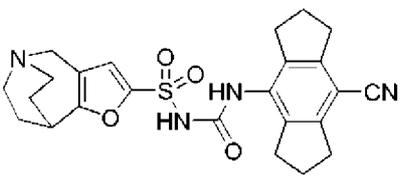
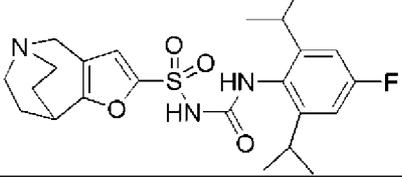
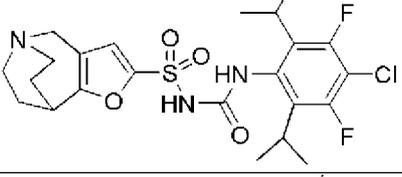
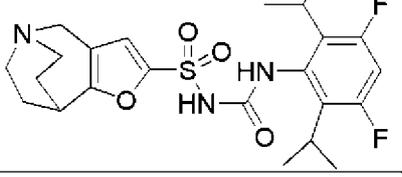
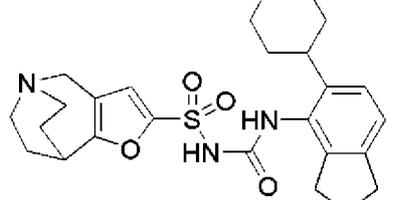
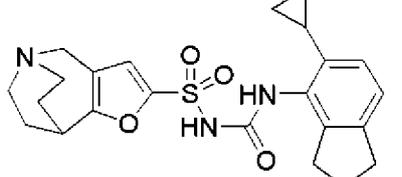
[00193] К раствору соединения **23** в THF (10 мл) медленно добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **24** (45 мг).

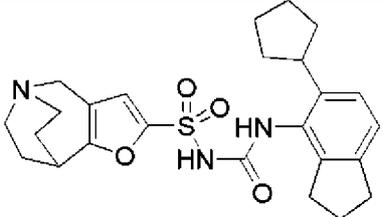
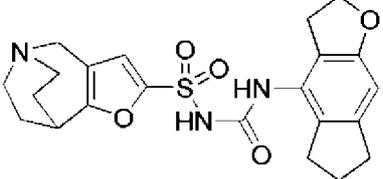
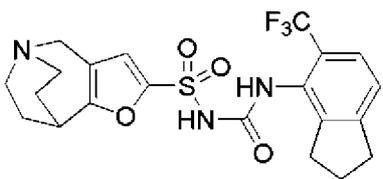
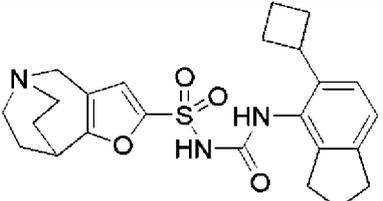
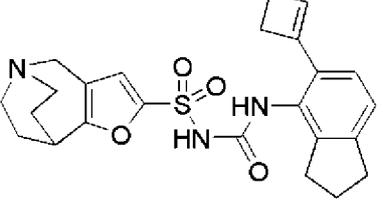
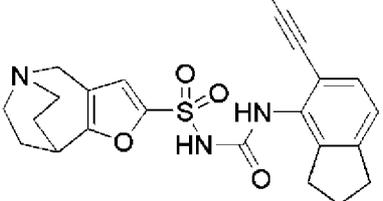
[00194] К раствору соединения **11** (25 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (3 мл) добавляли раствор  $t\text{-BuONa}$  (47 мг, 0,48 ммоль, 5,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор соединения **11'** (50 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **25** (36 мг). ЖХМС:  $[\text{M}+1]^+=458$ .

[00195] К водному раствору  $\text{NaOH}$  (7,8 мл, 0,01 N  $\text{NaOH}$ ) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли соединение **25** (36 мг, 0,078 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь затем лиофилизировали с получением соединения **26** (36 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: 2,75мин,  $[\text{M}-\text{Na}+1]^+=458,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,32 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,16~3,09 (м, 3H), 3,20~2,95 (м, 2H), 2,88 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,66 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,07~2,01 (м, 8H).

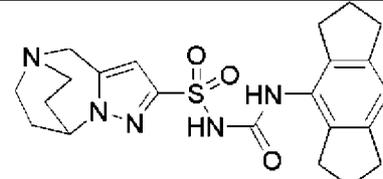
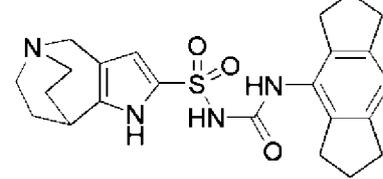
[00196] Соединения **27-44** получали с использованием таких же процедур, которые описаны в предыдущих примерах.

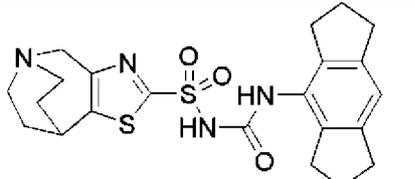
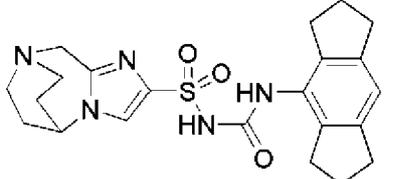
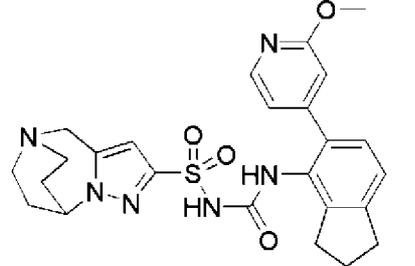
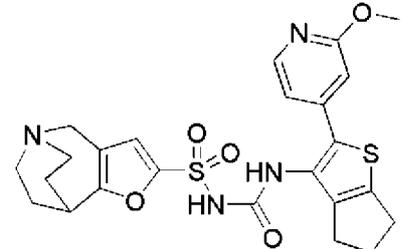
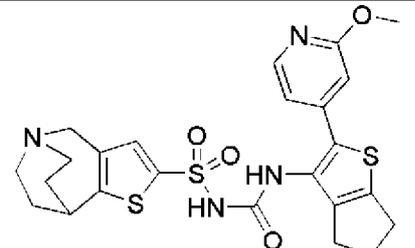
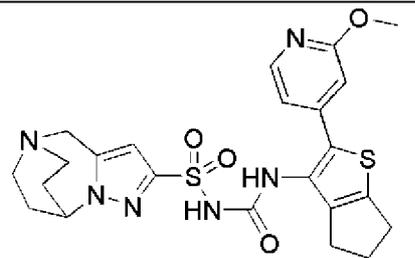
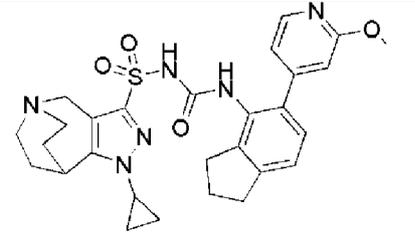
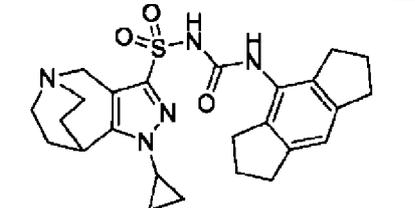
Соединение	Структура	Название	ЖХМС: $[\text{M}+1]^+$
27		N-((5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	509
28		N-((5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанотиено[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	525
29		N-((5-изопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	444

30		N-((7-фтор-5-изопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	462
31		N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	464
32		N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	460
33		N-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	467
34		N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	464
35		N-((4-хлор-3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	516
36		N-((3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	482
37		N-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	486
38		N-((5-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфууро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	442

39		N-((5-циклопентил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	470
40		N-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-б]фуран-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	444
41		N-((5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	470
42		N-((5-циклобутил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	456
43		N-((5-(циклобут-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	454
44		N-((5-(проп-1-ин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	440

[00197] Соединения 45-54 получали с использованием таких же процедур, которые описаны в предыдущих примерах.

Соединение	Структура	Название
45		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-7,8-дигидро-4H,6H-5,8-этанопиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-сульфонамид
46		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-1H-5,8-этанопирроло[3,2-с]азепин-2-сульфонамид

47		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанотиазоло[4,5-с]азепин-2-сульфонамид
48		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н,9Н-5,8-этаноиמידазо[1,2-а][1,4]дiazепин-2-сульфонамид
49		N-((5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)карбамоил)-7,8-дигидро-4Н,6Н-5,8-этанопиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-сульфонамид
50		N-((2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-3-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанофуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид
51		N-((2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-3-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанотиено[3,2-с]азепин-2-сульфонамид
52		N-((2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-3-ил)карбамоил)-7,8-дигидро-4Н,6Н-5,8-этанопиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-сульфонамид
53		1-циклопропил-N-((5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,8-этанопиразоло[4,3-с]азепин-3-сульфонамид
54		1-циклопропил-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,8-этанопиразоло[4,3-с]азепин-3-сульфонамид

### Пример 3: Анализ мышинового IL-1b с использованием BMDM

[00198] Клетки костного мозга мыши C57BL6 из большеберцовой кости и бедренной кости культивировали в полной среде Искова с добавлением 20 нг/мл MCSF (среда BMDM) при плотности 50 миллионов клеток/15-см чашка Петри. Замену свежей средой осуществляли через каждые 3 дня, а макрофаги, полученные из костного мозга, собирали, промывали и подсчитывали в день 7. Клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности  $5 \times 10^4$  клеток на лунку в 100 мкл среды BMDM и культивировали в течение ночи. Клетки стимулировали при 37°C 200 нг/мл Ultrapure LPS-B5 в течение 3 часов перед добавлением предварительно разведенных соединений. Через 30 минут после добавления соединений добавляли 5 мМ АТФ для вторичной стимуляции в течение 45 минут. После стимуляции планшеты быстро центрифугировали и из каждой лунки собирали 50 мкл супернатанта. ELISA для определения уровня мышинового IL-1b осуществляли с супернатантом, разбавленным 1:10 и 1:100, с использованием наборов с предварительно нанесенным покрытием. Концентрации IL-1b рассчитывали на основе предварительно оттитрованных стандартов, а значение ингибирования для соединения, IC<sub>50</sub>, получали с использованием демпфированного метода наименьших квадратов Левенберга-Марквардта.

[00199] IC<sub>50</sub> значения показаны в таблице ниже.

Соединение	IL-1b (IC <sub>50</sub> )	Соединение	IL-1b (IC <sub>50</sub> )
<b>13</b>	A	<b>26</b>	A

A: IC<sub>50</sub> < 100 нМ

### Пример 4: Анализ IL-1b с использованием цельной крови человека (HWB)

[00200] Анализ осуществляли, как описано в Tran et al. "Whole blood assay as a model for in vitro evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1 beta release" PLoS ONE 14(4): e0214999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214999>. А именно, свежесобранную цельную кровь человека с антикоагулянтом инкубировали с испытываемыми соединениями в различных точках титрования в течение 0,5 часа при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Затем клетки праймировали 100 нг/мл LPS в течение 3,5 часов при 37°C с последующей стимуляцией при помощи 5 мМ АТФ в течение дополнительных 45 минут. Супернатант собирали и анализировали на концентрацию человеческого IL-1b с использованием коммерчески доступных наборов ELISA.

[00201] IC<sub>50</sub> значения показаны в таблице ниже.

Соединение	HWB IL-1b (IC <sub>50</sub> )						
<b>12</b>	A	<b>13</b>	A	<b>25</b>	A	<b>26</b>	A
<b>27</b>	A	<b>28</b>	A	<b>29</b>	A	<b>30</b>	A
<b>31</b>	A	<b>32</b>	A	<b>33</b>	B	<b>34</b>	B

Соединение	HWB IL-1b (IC <sub>50</sub> )						
<b>35</b>	A	<b>36</b>	B	<b>37</b>	B	<b>38</b>	A
<b>39</b>	B	<b>40</b>	A	<b>41</b>	A	<b>42</b>	B
<b>43</b>	B	<b>44</b>	B				

A: IC<sub>50</sub><1 мкМ; 1 мкМ≤B: IC<sub>50</sub>≤10 мкМ

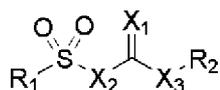
#### **Пример 5: Анализ IL-1b с использованием моноцитов человека**

[00202] PBMC человека собирали из свежей донорской крови с использованием градиента фиколла. 50 миллионов клеток PBMC в 10 мл RPMI высевали на чашки Петри диаметром 15 см, не обработанные тканевой культурой, и инкубировали при 37°C в течение 1 часа. В конце инкубации среду осторожно встряхивали и удаляли неприлипшие клетки. Прилипшие клетки собирали путем осторожного соскабливания и подсчитывали. Обогащенные прилипшие клетки высевали при плотности  $2 \times 10^4$  клеток на лунку в 96-луночные планшеты и стимулировали 200 нг/мл Ultrapure LPS-B5 в течение 3 часов перед добавлением предварительно разведенных соединений. Через 30 минут после добавления соединений добавляли 5 мМ АТФ для вторичной стимуляции в течение 45 минут. После стимуляции планшеты быстро центрифугировали и из каждой лунки собирали 50 мкл супернатанта. ELISA для определения уровня человеческого IL-1b осуществляли с супернатантом, разбавленным 1:10 и 1:100, с использованием наборов с предварительно нанесенным покрытием. Концентрации IL-1b рассчитывали на основе предварительно оттитрованных стандартов, а значение ингибирования для соединения, IC<sub>50</sub>, получали с использованием демпфированного метода наименьших квадратов Левенберга-Марквардта.

[00203] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящей заявке, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в объем раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I');

где:

X<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>3</sub>);

X<sub>2</sub> представляет собой -N(R<sub>4</sub>)- или -C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-;

X<sub>3</sub> представляет собой -N(R<sub>5</sub>)- или -C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-;

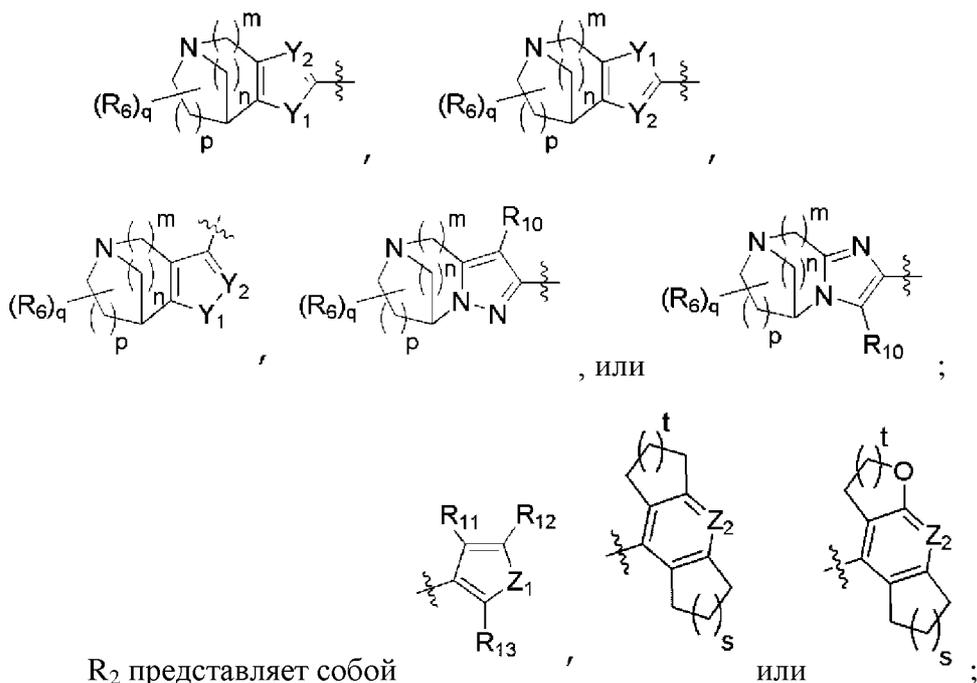
Y<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>8</sub>);

Y<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>9</sub>);

Z<sub>1</sub> представляет собой O, S, N(R<sub>3</sub>) или -C(R<sub>17</sub>)=C(R<sub>17</sub>)-;

Z<sub>2</sub> представляет собой N или C(R<sub>19</sub>);

R<sub>1</sub> представляет собой



R<sub>2</sub> представляет собой

R<sub>3</sub> представляет собой водород, -OR<sub>14</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> или -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R<sub>6</sub> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>

или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sub>9</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sub>10</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>; или R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

R<sub>13</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкил, фенил или C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкил, фенил и C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R<sub>16</sub>;

R<sub>14</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>15</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

каждый R<sub>16</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарила, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

каждый R<sub>17</sub> независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>18</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sub>19</sub> представляет собой водород, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-OR<sub>7</sub> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

m имеет значение 0, 1 или 2;

n имеет значение 1, 2 или 3;

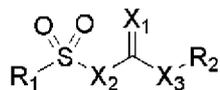
p имеет значение 0, 1 или 2;

q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

s имеет значение 1, 2 или 3; и

t имеет значение 1, 2 или 3.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

X<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>3</sub>);

X<sub>2</sub> представляет собой -N(R<sub>4</sub>)- или -C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-;

X<sub>3</sub> представляет собой -N(R<sub>5</sub>)- или -C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-;

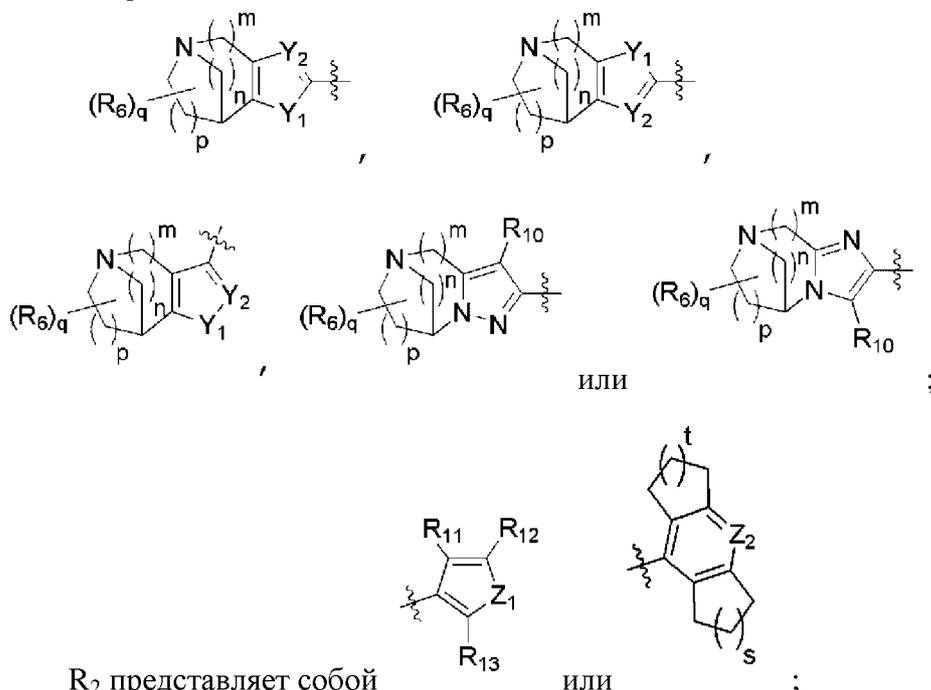
Y<sub>1</sub> представляет собой O, S или N(R<sub>8</sub>);

$Y_2$  представляет собой N или C( $R_9$ );

$Z_1$  представляет собой O, S, N( $R_3$ ) или  $-C(R_{17})=C(R_{17})-$ ;

$Z_2$  представляет собой N или C( $R_{19}$ );

$R_1$  представляет собой



$R_2$  представляет собой

или

;

$R_3$  представляет собой водород,  $-OR_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-S(=O)_2R_{15}$ ;

каждый  $R_4$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $CO_2R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_9$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R_{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ; или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца;

$R_{13}$  представляет собой фенил или  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, где фенил и  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ ;

$R_{14}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила,  $C_2$ - $C_9$ гетероарила, где  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил,  $C_2$ - $C_9$ гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  и  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$R_{18}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R_{19}$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $OR_7$  или  $-C_1$ - $C_6$ алкил- $N(R_7)_2$ ;

$m$  имеет значение 0, 1 или 2;

$n$  имеет значение 1, 2 или 3;

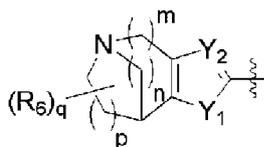
$p$  имеет значение 0, 1 или 2;

$q$  имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

$s$  имеет значение 1, 2 или 3; и

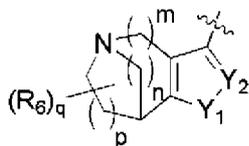
$t$  имеет значение 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $C(R_9)$ .

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_9$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_9$  представляет собой водород.

8. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_2$  представляет собой  $N$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_1$  представляет собой  $O$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y_1$  представляет собой  $S$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват, где  $Y_1$  представляет собой  $N(R_8)$ .

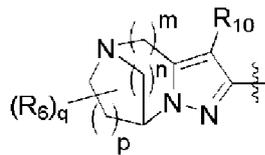
12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_8$  представляет собой водород.

14. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

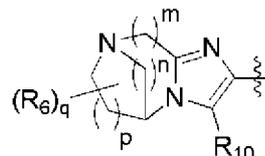
15. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_8$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

16. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

17. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где  $R_1$  представляет собой

18. Соединение по п. 16 или п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{10}$  представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_6$  представляет собой  $-CH_3$ .

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 1.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 2.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 3.

24. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $q$  имеет значение 0.

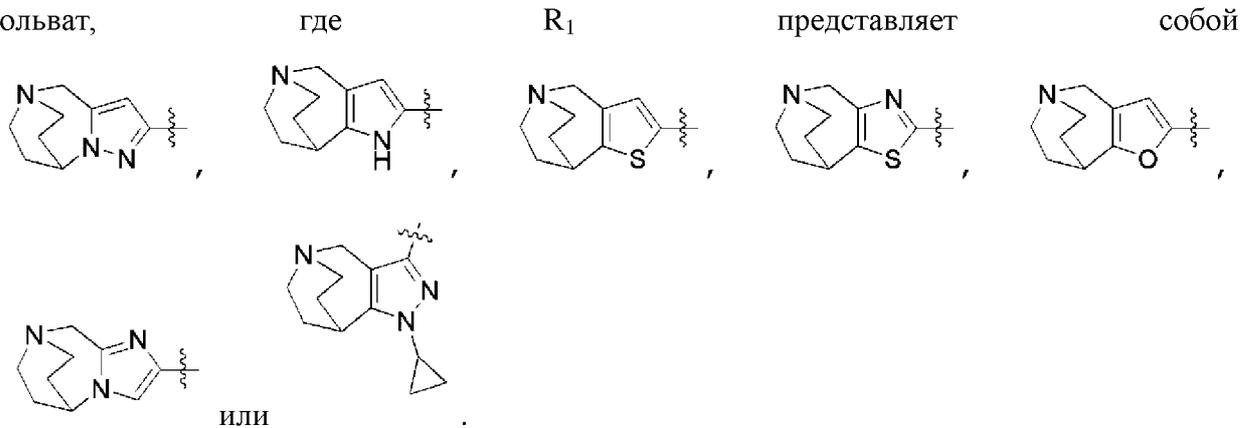
25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $n$  имеет значение 2.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $n$  имеет значение 1.

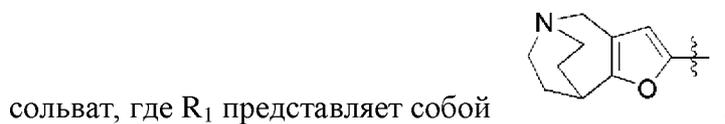
27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  имеет значение 1.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $r$  имеет значение 1.

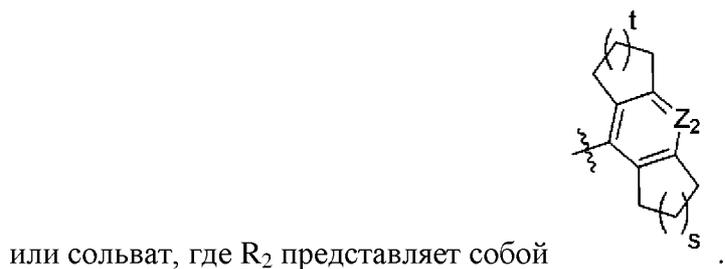
29. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



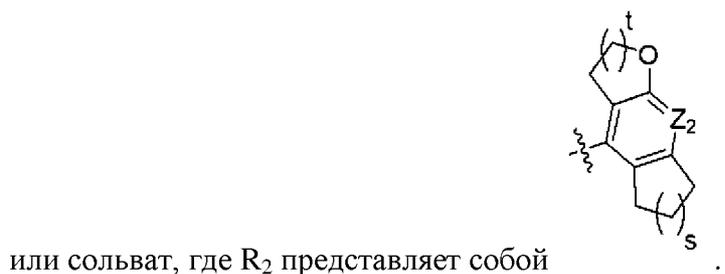
30. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или



31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль



32. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль



33. Соединение по п. 31 или п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $s$  имеет значение 1.

34. Соединение по любому из пп. 31-33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $t$  имеет значение 1.

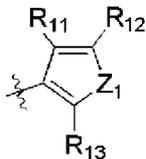
35. Соединение по любому из пп. 31-34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_2$  представляет собой  $C(R_{19})$ .

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{19}$  представляет собой водород.

37. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{19}$  представляет собой галоген.

38. Соединение по любому из пп. 31-34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_2$  представляет собой N.

39. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль



или сольват, где  $R_2$  представляет собой

40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой S.

41. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой O.

42. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z_1$  представляет собой  $-C(R_{17})=C(R_{17})-$ .

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{17}$  независимо выбран из водорода и галогена.

44. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{17}$  представляет собой водород.

45. Соединение по любому из пп. 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкильного кольца.

46. Соединение по любому из пп. 39-45 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с образованием 5-членного циклоалкильного кольца.

47. Соединение по любому из пп. 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила.

48. Соединение по любому из пп. 39-47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ .

49. Соединение по любому из пп. 39-47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой  $C_2$ - $C_9$ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ .

50. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами  $R_{16}$ .

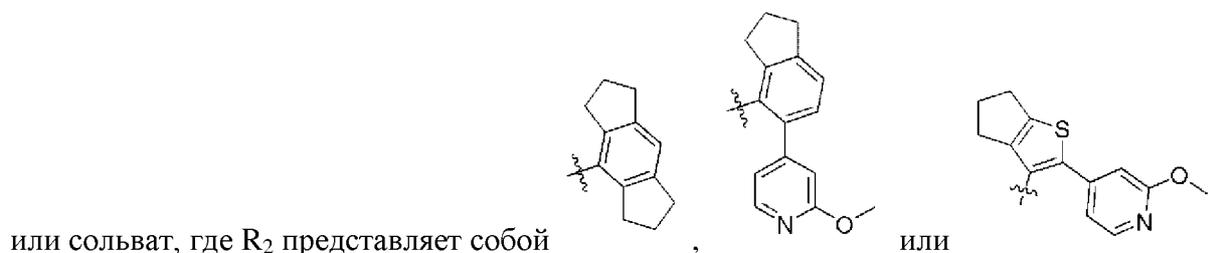
51. Соединение по любому из пп. 48-50 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{16}$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкокси.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_{16}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкокси.

53. Соединение по любому из пп. 39-47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

54. Соединение по любому из пп. 39-47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R_{13}$  представляет собой  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил.

55. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль



56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_2$  представляет собой  $-N(R_4)-$ .

57. Соединение по любому из пп. 1-56 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_4$  представляет собой водород.

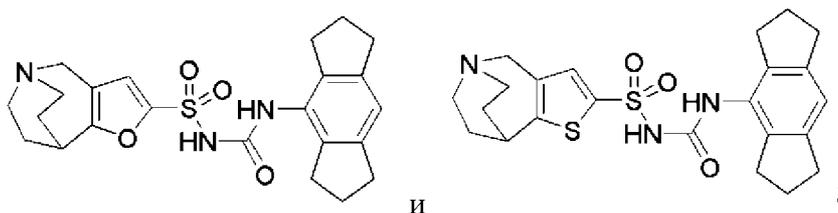
58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_3$  представляет собой  $-N(R_5)-$ .

59. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_3$  представляет собой  $-C(R_5)_2-$ .

60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R_5$  представляет собой водород.

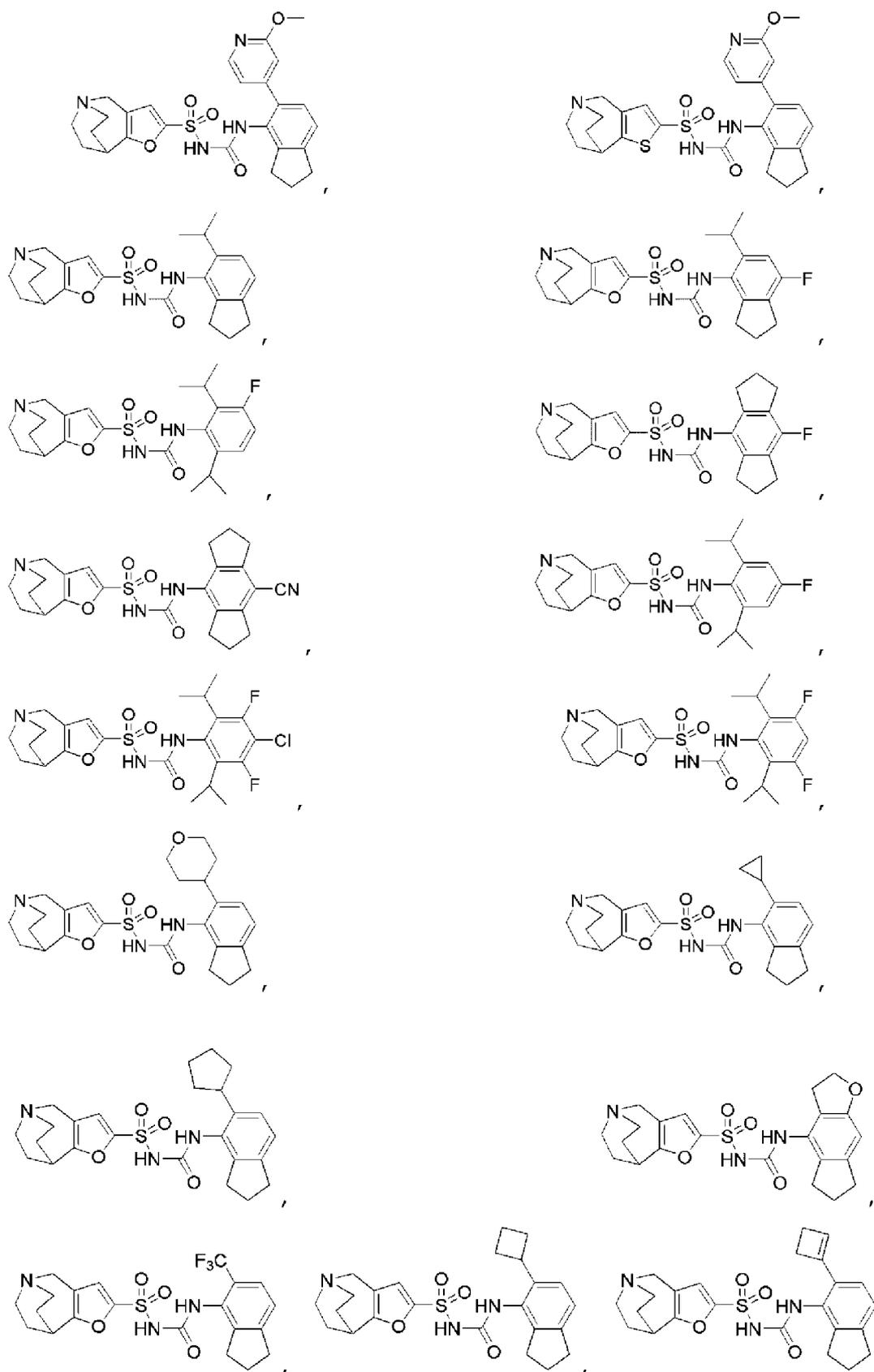
61. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_1$  представляет собой O.

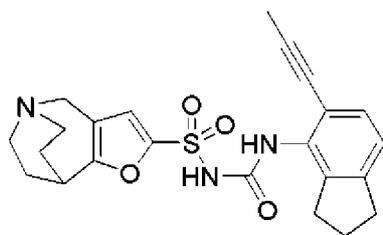
62. Соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

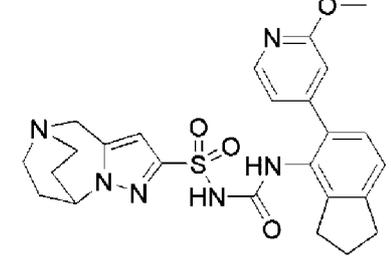
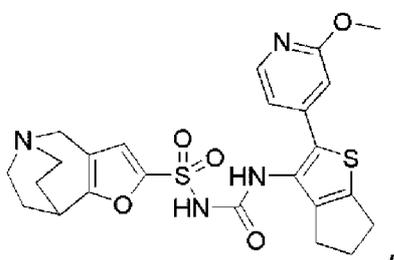
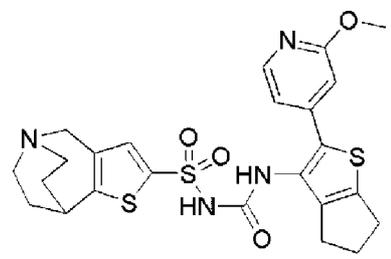
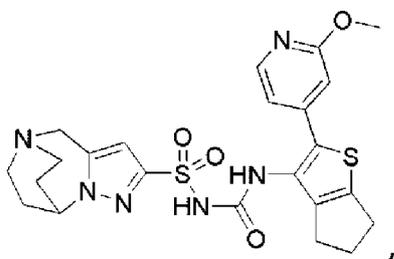
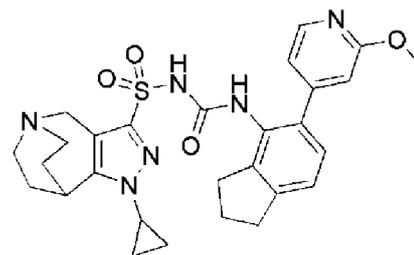
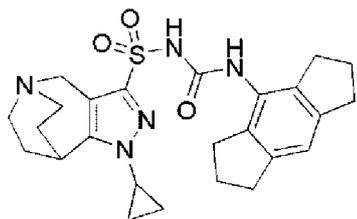
63. Соединение, выбранное из:

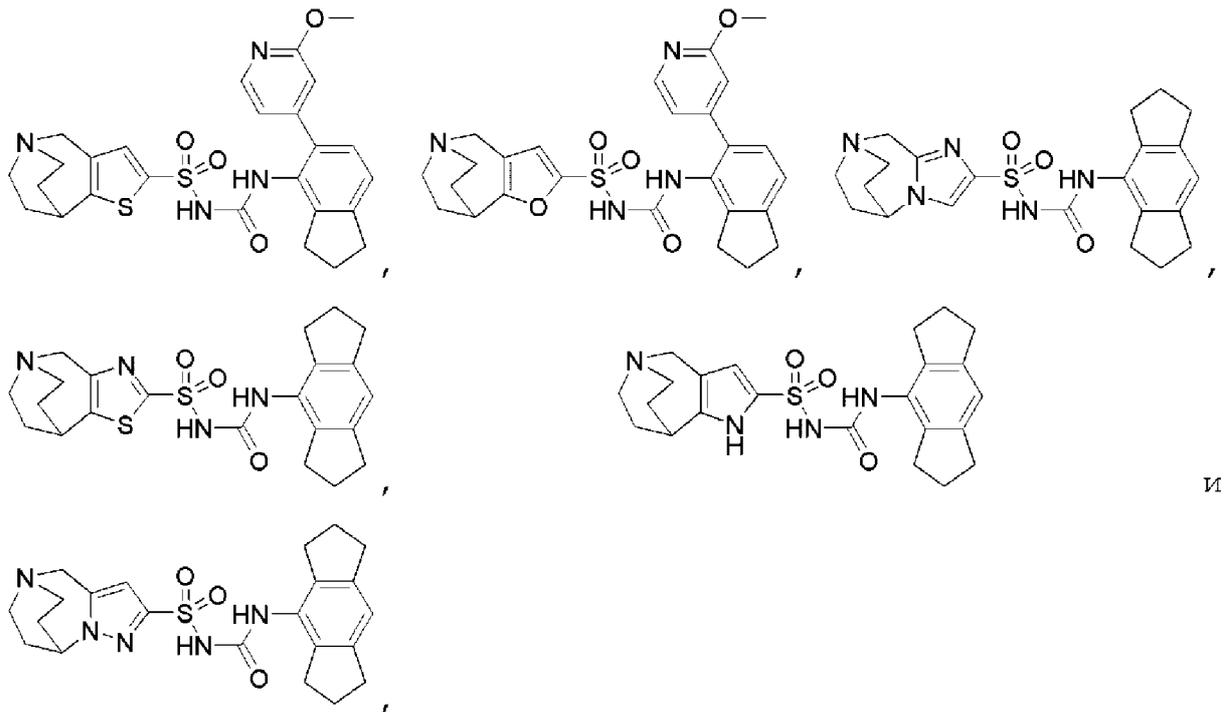




и ; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

64. Соединение, выбранное из:





или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

65. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

66. Способ лечения метаболического заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

67. Способ по п. 66, где метаболическое заболевание выбрано из диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры.

68. Способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

69. Способ по п. 68, где заболевание печени выбрано из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита и цирроза.

70. Способ лечения заболевания легких у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

71. Способ по п. 70, где заболевание легких выбрано из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочного идиопатического фиброза.

72. Способ лечения заболевания центральной нервной системы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или

сольвата.

73. Способ по п. 72, где заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

74. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

75. Способ по п. 74, где воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

76. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

77. Способ по п. 76, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз или инсульт.