

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392338** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.24

(22) Дата подачи заявки
2022.02.16

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ТҮК2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/151,287; 63/193,514**

(32) **2021.02.19; 2021.05.26**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/000062**

(87) **WO 2022/175746 2022.08.25**

(71) Заявитель:

**СУДО БАЙОСАЙЕНСИЗ ЛИМИТЕД
(GB)**

(72) Изобретатель:

**Пандей Анджали, Дитш Грегори,
Чаудхури Бхаскар (US), Маноджвир
Ситараман, Таккар Манеш,
Дурайсвами Атхисаямани
Джейарадж, Калва Сукеш (IN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения, которые представляют собой ингибиторы ТҮК2, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, при которых было бы полезно модулировать активность ТҮК2.

A1

202392338

202392338

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579034ЕА/032

ИНГИБИТОРЫ ТУК2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/151,287 поданной 19 февраля 2021 и предварительной заявки США № 63/193,514 поданной 26 мая 2021, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые связываются с псевдокиназным доменом (JH2) нерцепторной белковой тирозинкиназы 2 (ТУК2). Соединения по настоящему описанию могут ингибировать определенную подачу сигналов цитокином, например, подачу сигналов IL-12, IL-23 и IFN α . Дополнительные аспекты изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, способы применения соединений для лечения определенных заболеваний и промежуточные соединения и процессы, используемые в синтезе соединений.

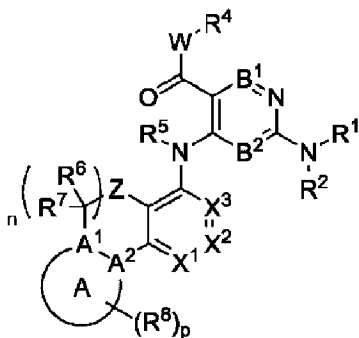
[0003] ТУК2 представляет собой нерцепторный тирозинкиназный член семейства Янус-киназы (JAK) протеинкиназ. Семейство JAK млекопитающих состоит из четырех членов, ТУК2, JAK1, JAK2 и JAK3. Белки JAK, включая ТУК2, являются интегральными с подачей сигналов цитокином. ТУК2 ассоциирована с цитоплазматическим доменом цитокиновых рецепторов I типа и II типа, а также рецепторами интерферона I и III типов, и активируется этими рецепторами при связывании цитокина. Цитокины, задействованные в активации ТУК2, включают интерфероны (например, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- σ и IFN- ζ (также известный как лимитин) и интерлейкины (например, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, онкостатин M, цилиарный нейротрофный фактор, кардиотрофин 1, кардиотрофин-подобный цитокин и LIF). Затем активированный ТУК2 переходит к фосфорилированию других сигнальных белков, таких как члены семейства STAT, включая STAT1, STAT2, STAT4 и STAT6.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой модуляторы семейства киназ JAK. Более конкретно, соединения по настоящему описанию представляют собой ингибиторы ТУК2. В некоторых вариантах осуществления, соединения являются селективными для ТУК2 по сравнению с другими JAK. Например, соединения могут специфически связываться с псевдокиназным доменом (JH2) ТУК2, тем самым улучшая селективность по сравнению с другими членами семейства JAK. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему описанию может быть аллостерическим модулятором или неконкурентным ингибитором ТУК2. В дополнительных вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем

документе, может применяться в лечении опосредованных ТУК2 заболеваний или нарушений.

[0005] В одном аспекте, в настоящем документе описано соединение Формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

Кольцо А представляет собой незамещенное или замещенное 6-членное гетероциклическое кольцо, где А¹ и А² независимо представляют собой N или С, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R⁸;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂; или два R⁸, присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием =O, =S или =NH;

Z представляет собой -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)- или -SO₂-;

R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, или моноциклический гетероцикл;

X¹, X² и X³ каждый независимо представляет собой CR¹¹ или N;

каждый R¹¹ независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -

CO_2R^{16} , $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$;

B^1 представляет собой N или CR^{12a} ;

B^2 представляет собой N или CR^{12b} ;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$;

R^1 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил;

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$;

или две R^{13} группы на соседних атомах Кольца В, взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$;

R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ дейтероалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл;

R^{15} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил;

или R^{14} и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

W представляет собой $-\text{NR}^3$ - или $-\text{O}$ -;

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

или R^3 и R^4 взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл;

или R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероцикл;

R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

или один R^6 и один R^7 присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$ или C_3 - C_4 циклоалкил;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^{16} на одном и том же атоме N взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл; и

каждый R^{17} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

где каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный дейтероалкил, замещенный алкокси, замещенный фторалкокси, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C_1 - C_6 алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, $-CN$, $-CH_2CN$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-CH_2CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-CH_2N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-CH_2NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, $-CH_2NR^{18}SO_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-CH_2SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-CH_2S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-CH_2SO_2R^{19}$, $-SO_2N(R^{18})_2$ или $-CH_2SO_2N(R^{18})_2$;

каждый R^{18} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_2 - C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного

гетероарила и 6-членного гетероарила;

или две R^{18} группы, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют N-содержащий гетероцикл;

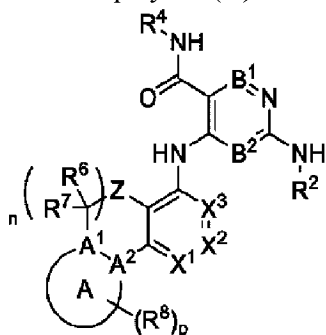
каждый R^{19} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_2-C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

n равен 1, 2 или 3;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

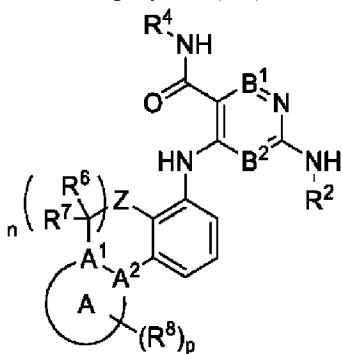
[0006] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

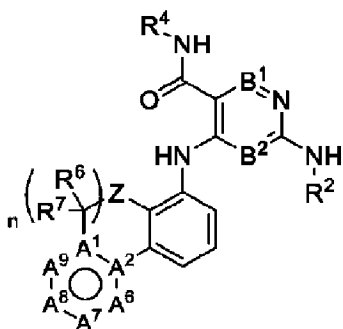
[0007] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0008] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VI):



Формула (VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

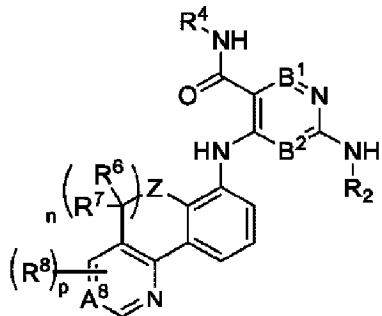
(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой $C(=O)$;

(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой $C(=O)$; и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; или

(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 , соседний к NR^8 , представляет собой $C(=O)$, и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

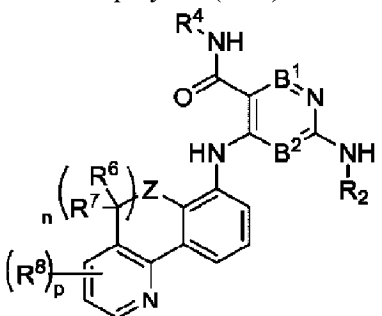
[0009] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIa):



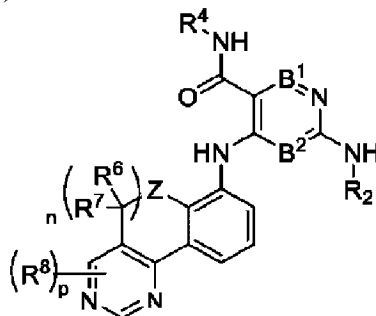
Формула (VIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^8 представляет собой CR^8 или N.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIb) или Формулы (VIc):



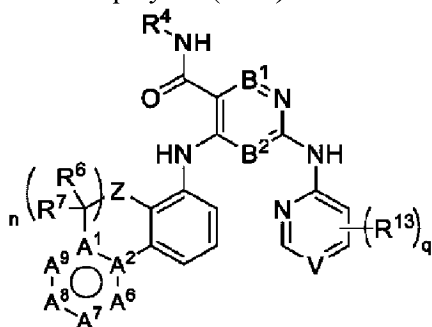
Формула (VIb)



Формула (VIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIII):



Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

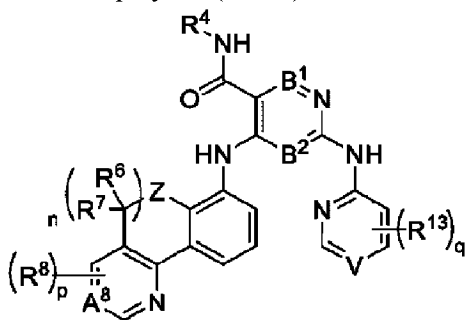
V представляет собой N, CH или CR¹³;

q представляет собой 1, 2, 3 или 4;

A¹ и A² каждый представляет собой C; и

A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ каждый независимо представляет собой CR⁸ или N.

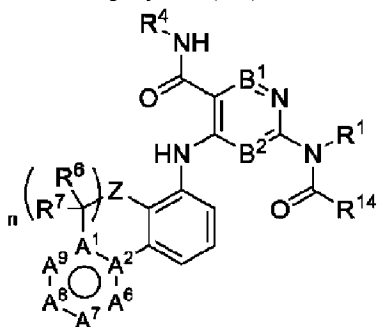
[0012] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIIa):



Формула (VIIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где A⁸ представляет собой CR⁸ или N.

[0013] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IX):

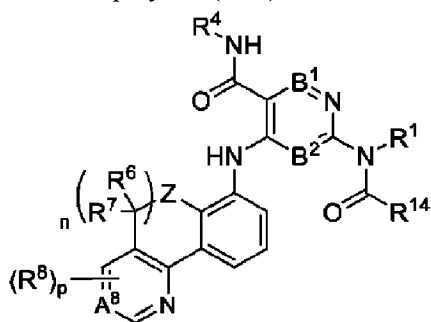


Формула (IX),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и
каждый из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 независимо представляет собой CR^8 или N.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXa):



Формула (IXa)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где A^8 представляет собой CR^8 или N.

[0015] В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Во всем описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для обеспечения стабильных групп и соединений.

[0016] В настоящем документе также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему перорально. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция имеет форму мази, лосьона, крема, масла, геля, трансдермального пластыря или другого состава для местного применения. В дополнительных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция находится в форме жидкого раствора, суспензии, геля, депо или другого препарата, который можно вводить в глаз или окружающие ткани (например, глазные капли).

[0017] В настоящем документе описаны соединения формулы (A1) или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры или сольваты, полезные при лечении опосредованных ТУК2 нарушений. В настоящем документе описаны соединения формулы (A1) или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры или сольваты, полезные при лечении воспалительного или аутоиммунного заболевания. В некоторых

вариантах осуществления, заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, псориатического артрита, волчанки, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, витилиго, атопического дерматита, склеродермии, алопеции, гнойного гидраденита, увеита, синдрома сухости глаз, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни Беше, диабета 1 типа, системного склероза и идиопатического фиброза легких. В некоторых вариантах осуществления, заболевание выбрано из псориаза, псориатического артрита, витилиго, атопического дерматита, алопеции и гнойного гидраденита. В некоторых вариантах осуществления, заболевание выбрано из интерферопатий, таких как, например, синдром Алькарди-Гутьера.

[0018] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят путем ингаляции; и/или (e) вводят путем назального введения; или и/или (f) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят офтальмологически; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[0019] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему один раз в день или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня. В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят по непрерывной схеме дозирования. В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят по непрерывной ежедневной схеме дозирования.

[0020] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, млекопитающим является человек.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, вводят человеку местно.

[0022] Готовые изделия, которые включают упаковочный материал, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль внутри упаковочного материала, а также этикетку, которая указывает, что соединение или композиция или фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или его фармацевтически приемлемый сольват, используется для модуляции ТУК2 или для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, при которых может быть полезно модулирование ТУК2.

[0023] Другие цели, особенности и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из следующего

подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сути и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] Активация ТУК2 связана со многими заболеваниями и нарушениями, включая воспалительные заболевания и нарушения, аутоиммунные заболевания и нарушения, респираторные заболевания и нарушения и рак.

[0025] В частности, активация IL-23 ТУК2 связана с воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона, целиакия и язвенный колит. Как нижестоящий эффектор IL-23, ТУК2 также играет роль при псориазе, анкилозирующем спондилите и болезни Бехчета. ТУК2 также ассоциирована с заболеваниями и состояниями кожи, такими как псориаз, витилиго, атопический дерматит, гнойный гидраденит, склеродермия; или заболеваниями и состояниями глаз, такими как синдром Шегрена, увеит и сухость глаз.

[0026] ТУК2 ассоциирована с респираторными заболеваниями и состояниями, такими как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), рак легких и муковисцидоз. Гиперплазия бокаловидных клеток (GCH) и гиперсекреция слизистой опосредованы IL-13-индуцированной активацией пути ТУК2/STAT6.

[0027] ТУК2 также ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями и состояниями, такими как рассеянный склероз (MS), волчанка и системная красная волчанка (SLE). Мутация потери функции в ТУК2 приводит к снижению демиелинизации и усилению ремиелинизации нейронов, что дополнительно указывает на роль ингибиторов ТУК2 в лечении MS и других нарушений демиелинизации ЦНС. Различные сигнальные пути IFN I типа, зависящие от передачи сигналов ТУК2, вовлекают ТУК2 в развитие SLE и других аутоиммунных заболеваний и состояний.

[0028] ТУК2 ассоциирована с артритом, включая псориатический артрит и ревматоидный артрит. Снижение активности ТУК2 приводит к защите суставов от артрита, вызванного коллагеновыми антителами, модели ревматоидного артрита человека.

[0029] Также было показано, что ТУК2 играет важную роль в поддержании наблюдения за опухолью, и ТУК2-нокаутные мыши показали нарушенный цитотоксический Т-клеточный ответ и ускоренное развитие опухоли. Эти эффекты во многом обусловлены эффективным подавлением естественных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов, что позволяет предположить, что ингибиторы ТУК2 очень подходят для лечения аутоиммунных заболеваний или отторжения трансплантата. Хотя другие члены семейства JAK, такие как JAK3, играют аналогичную роль в иммунной системе, ТУК2 является превосходной мишенью из-за ее вовлеченности в меньшее количество и более тесно связанных сигнальных путей, что приводит к меньшему количеству нецелевых эффектов. Однако исследования острого лимфобластного лейкоза

T-клеток (T-ALL) показывают, что T-ALL сильно зависит от IL-10 посредством передачи сигналов TYK2/STAT1 для поддержания выживания раковых клеток за счет активации анти-апоптотического белка BCL2. Нокдаун TYK2, но не других членов семейства JAK, снижал рост клеток. Таким образом, селективное ингибирование TYK2 было предложено в качестве подходящей мишени для пациентов с опухолями, зависимыми от IL-10 и/или BCL2, например, в 70% случаев T-клеточного лейкоза у взрослых.

[0030] Также было показано, что опосредованная TYK2 передача сигнала STAT3 опосредует гибель нейрональных клеток, вызванную пептидом амилоида- β ($A\beta$). Снижение TYK2 фосфорилирования STAT3 после введения $A\beta$ приводит к снижению гибели нейрональных клеток, и повышенное фосфорилирование STAT3 наблюдалось в посмертном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера.

[0031] Ингибирование сигнальных путей JAK-STAT также участвует в росте волос и обращении вспять выпадения волос, связанного с очаговой алопецией.

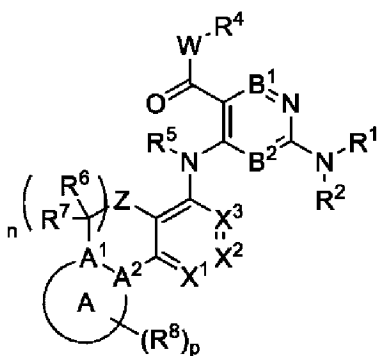
[0032] Несмотря на то, что некоторые ингибиторы TYK2 известны, сохраняется потребность в разработке новых ингибиторов, обладающих более эффективными или выгодными фармацевтически значимыми свойствами. Например, соединений с повышенной активностью или повышенной селективностью по сравнению с другими киназами JAK (особенно JAK2). В некоторых вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, настоящее изобретение относится к ингибиторам TYK2, которые проявляют селективность по отношению к JAK1, JAK2 и/или JAK3. В некоторых вариантах осуществления, соединения с такой селективностью (особенно в отношении JAK2) вызывают фармакологический ответ, который благоприятно лечит одно или несколько заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, без побочных эффектов, связанных с ингибированием JAK2.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы TYK2, описанные в настоящем документе, используются при лечении заболевания или состояния у млекопитающего.

Соединения

[0034] Соединения, описанные в настоящем документе, включая их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и сольваты, являются ингибиторами TYK2. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными для TYK2 по сравнению с другими JAK. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, избирательно/специфично связываются с псевдокиназным доменом (JH2) TYK2. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, связывается с аллостерическим сайтом TYK2. В дополнительных вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, может быть полезно при лечении заболеваний или нарушений, опосредованных TYK2.

[0035] В одном аспекте, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I):



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

Кольцо А представляет собой незамещенное или замещенное 6-членное гетероциклическое кольцо, где А¹ и А² независимо представляют собой N или С, где если Кольцо А замещена, то Кольцо А замещено р случаями R⁸;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂; или два R⁸, присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием =O, =S или =NH;

Z представляет собой -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)- или -SO₂-;

R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

X¹, X² и X³ каждый независимо представляет собой CR¹¹ или N;

каждый R¹¹ независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂;

B¹ представляет собой N или CR^{12a};

B² представляет собой N или CR^{12b};

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил;

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

или две R^{13} группы на соседних атомах Кольца В, взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ или $-C(=O)OR^{14}$;

R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл;

R^{15} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил;

или R^{14} и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

W представляет собой $-NR^3-$ или $-O-$;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 фторалкил,

C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

или R^3 и R^4 взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл;

или R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероцикл;

R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

или один R^6 и один R^7 присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$ или C_3 - C_4 циклоалкил;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^{16} на одном и том же атоме N взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл; и

каждый R^{17} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

где каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный дейтероалкил, замещенный алкокси, замещенный фторалкокси, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C_1 - C_6 алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, $-CN$, $-CH_2CN$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-CH_2CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-CH_2N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-CH_2NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, $-CH_2NR^{18}SO_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-CH_2SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-CH_2S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-CH_2SO_2R^{19}$, $-SO_2N(R^{18})_2$ или $-CH_2SO_2N(R^{18})_2$;

каждый R^{18} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_2 - C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

или две R^{18} группы, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют N-содержащий гетероцикл;

каждый R^{19} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_2-C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

n равен 1, 2 или 3;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2, 3 или 4.

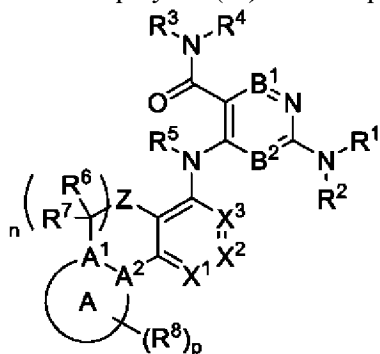
[0036] Для любого и всех вариантов осуществления, заместители выбраны из подмножества перечисленных альтернатив. Например, в некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой метил.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой метил.

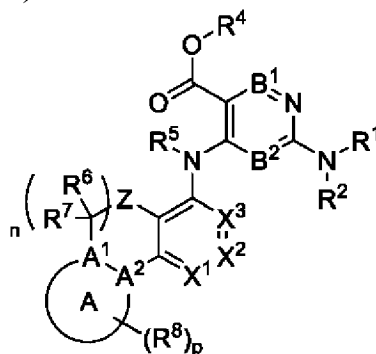
[0038] В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой $-O-$.

[0039] В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой $-NR^3-$.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Ia) или Формулы (Ib):



Формула (Ia)

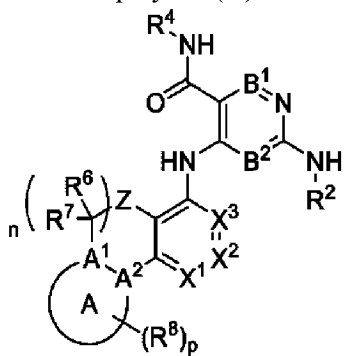


Формула (Ib),

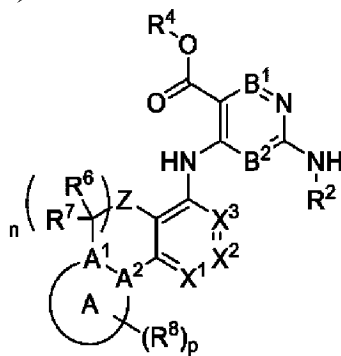
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

или незамещенный моноциклический N-содержащий гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^4 взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 3- to 6-членный N-содержащий гетероциклоалкил.

[0048] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (II) или Формула (III):



Формула (II)



Формула (III),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

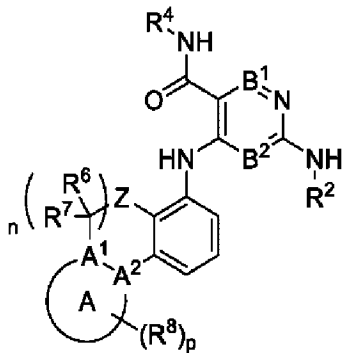
[0050] В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CD_3$.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой N; или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой N; или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой N; или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^{11} . В некоторых вариантах

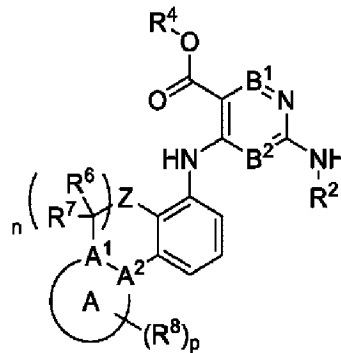
вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой СН; или X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой N; или X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой СН; или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой СН.

[0055] В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой СН, CF или N и X^3 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой CF или N и X^3 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, CF или N, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой CF или N, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой СН, CF или N. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой СН, X^2 представляет собой СН и X^3 представляет собой CF или N.

[0056] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IV) или Формула (V):



Формула (IV)



Формула (V),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0057] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$

или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CD_3$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой незамещенное или замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, A^1 и A^2 независимо представляет собой N или C, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

[0060] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$; или два R^8 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием $=O$, $=S$ или $=NH$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$ или $-C(=O)N(R^{16})_2$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$ или $-C(=O)N(R^{16})_2$; или два R^8 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием $=O$, $=S$ или $=NH$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, $-Cl$, $-F$, метил, этил, изопропил, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, циклопропил, оксетанил, азетидинил, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$ или $-CO_2CH_3$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, циклопропил, оксетанил, азетидинил, $-CO_2H$ или $-CO_2CH_3$; или два R^8 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием $=O$, $=S$ или $=NH$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, метил, $-CD_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, оксетанил, $-CN$ или $-CO_2CH_3$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой

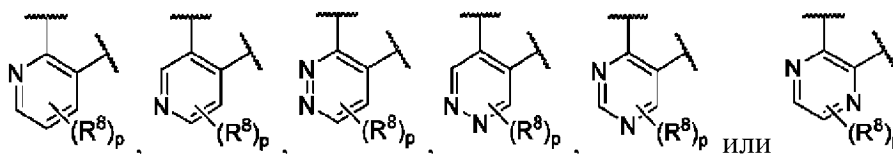
водород, метил, $-\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, оксетанил или $-\text{CO}_2\text{CH}_3$; или два R^8 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием $=\text{O}$, $=\text{S}$ или $=\text{NH}$.

[0061] В некоторых вариантах осуществления, p равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления, p равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления, p равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, p равен 1. В некоторых вариантах осуществления, p равен 2. В некоторых вариантах осуществления, p равен 0; и Кольцо А, следовательно, не замещено.

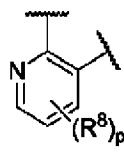
[0062] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенное или незамещенное 6-членное гетероарильное кольцо, где A^1 и A^2 независимо представляет собой N или C, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридин, незамещенный или замещенный пиридазин, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пиразин, незамещенный или замещенный триазин или незамещенный или замещенный пиридон, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридин, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пиразин или незамещенный или замещенный пиридон, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридин или незамещенный или замещенный пиримидин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 .

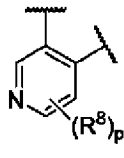
[0063] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридазин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиримидин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиразин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный триазин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридон, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено p случаями R^8 .

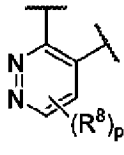
[0064] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой

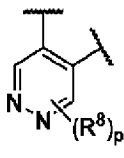



или R^8 . В некоторых вариантах

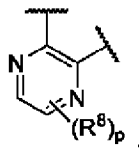
осуществления, Кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

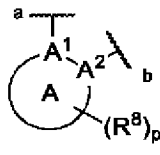
осуществления, Кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

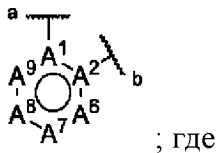
осуществления, Кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления, Кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления, Кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления, Кольцо А представляет собой  .

[0065] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

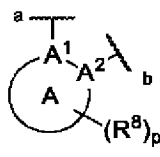


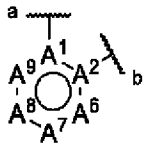
(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой $C(=O)$;

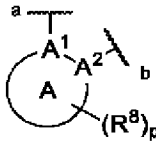
(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой $C(=O)$; и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; или

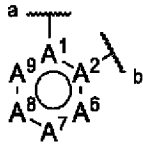
(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой $C(=O)$ и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

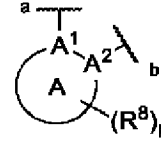
[0066] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой



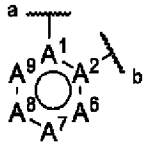
; где A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления,



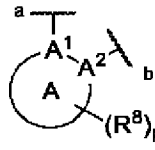
представляет собой ; где A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет




собой C(=O). В некоторых вариантах осуществления,

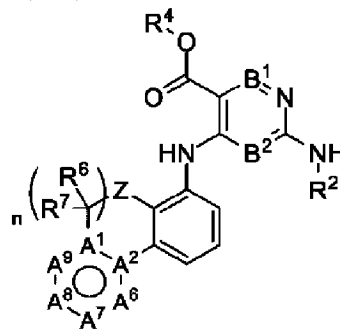
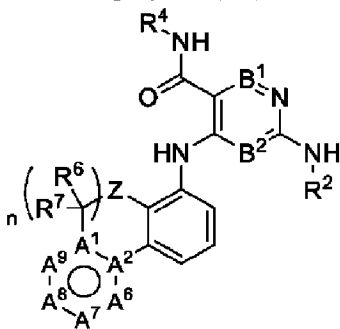


; где A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой C(=O); и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N. В некоторых



вариантах осуществления, ; где A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой C(=O) и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VI) или Формулы (VII):



Формула (VI) Формула (VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где

(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой C(=O);

(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой C(=O); и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; или

(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой C(=O) и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[0068] В некоторых вариантах осуществления, A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой C(=O). В некоторых вариантах осуществления, A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой C(=O); и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой C(=O) и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VII), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 или N; A^8 представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 .

[0071] В некоторых вариантах осуществления,

A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N.

[0072] В некоторых вариантах осуществления,

A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой C(=O);

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой C(=O); A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой

представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ; или

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой C(=O); A^7 представляет собой NR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 .

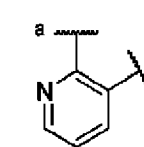
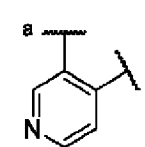
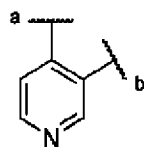
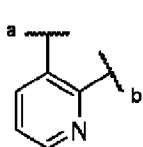
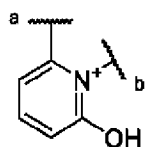
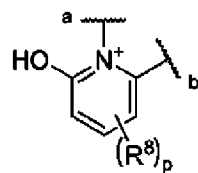
[0076] В некоторых вариантах осуществления,

A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 .

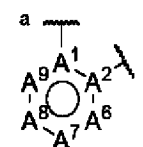


[0077] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

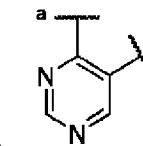
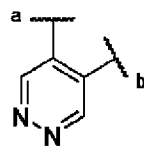
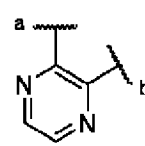
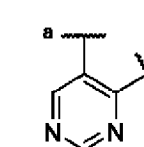
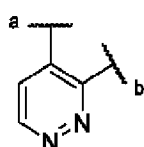


. В некоторых

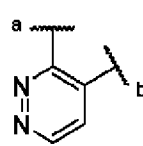
вариантах осуществления,



представляет собой



или

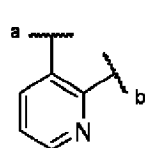


. В некоторых вариантах

осуществления,

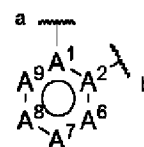


представляет собой

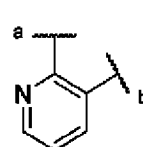


. В некоторых вариантах

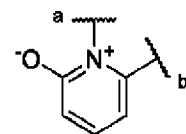
осуществления,



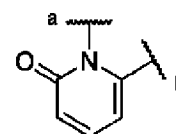
представляет собой

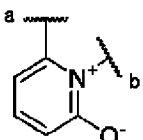


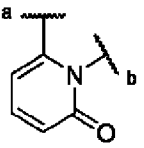
[0078] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А существует в таутомерной форме, где оба таутомера рассматриваются в объеме настоящего описания. Например,

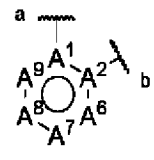
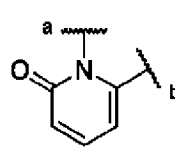
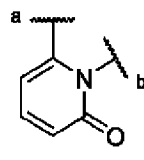


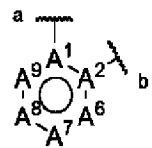
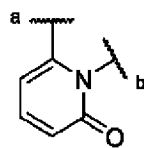
может быть в таутомерной форме, которая представляет собой:

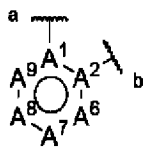
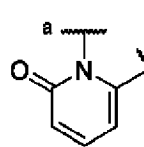


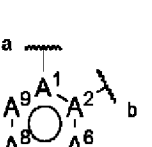
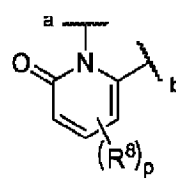
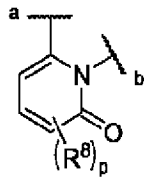
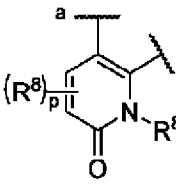
. В некоторых вариантах осуществления,  может быть в таутомерной форме,

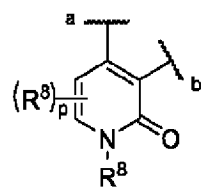
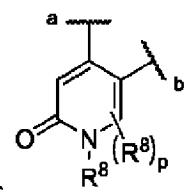
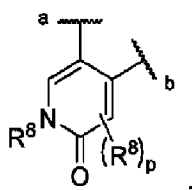
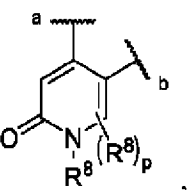
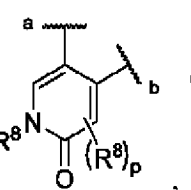
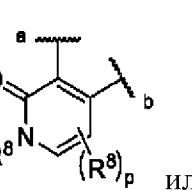
которая представляет собой:  . В некоторых вариантах осуществления,

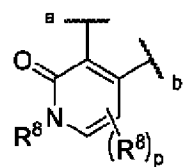
 представляет собой  или  . В некоторых вариантах

осуществления,  представляет собой  . В некоторых вариантах

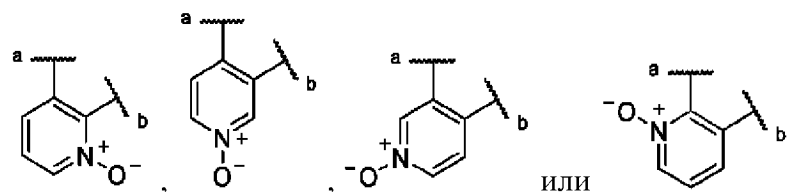
осуществления,  представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления,  представляет собой , , ,

, , , , ,  или

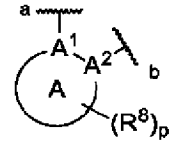


[0079] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А существует в виде N-оксида. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой N-оксид пиридина. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А представляет собой

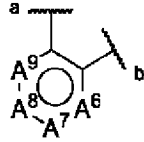


[0080] В некоторых вариантах осуществления, A¹ и A² каждый представляет собой С. В некоторых вариантах осуществления, A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ каждый независимо

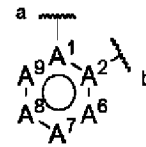
представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления, один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, два из A^6 ,



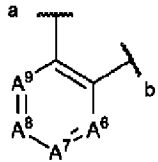
A^7 , A^8 и A^9 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления,



представляет собой , и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.



[0081] В некоторых вариантах осуществления, представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления, A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[0082] В некоторых вариантах осуществления,

A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N.

[0083] В некоторых вариантах осуществления,

A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N;

или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ;

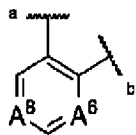
или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N;

или A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой N.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, A^6 представляет собой CR^8 или N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой CR^8 .

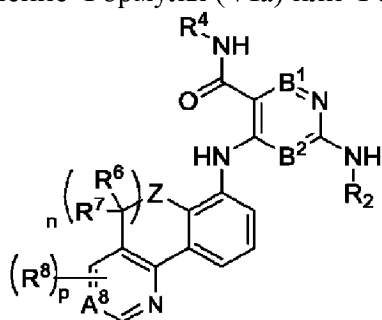


[0085] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

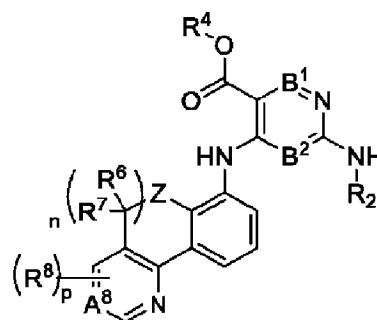


; где A^6 представляет собой CR^8 или N и A^8 представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^6 представляет собой N и A^8 представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^6 представляет собой N и A^8 представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления, A^6 представляет собой N и A^8 представляет собой N.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIa) или Формулы (VIIa):



Формула (VIa)

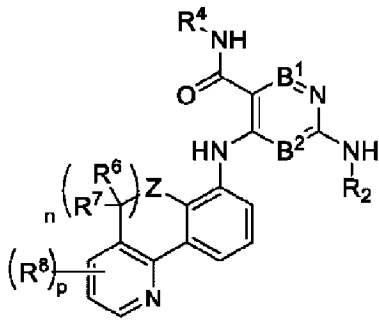


Формула (VIIa),

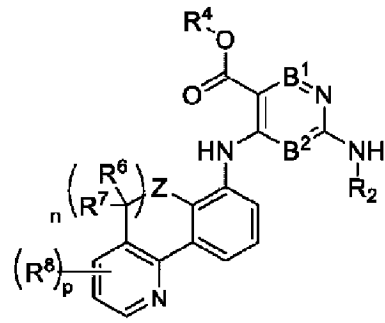
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^8 представляет собой CR^8 или N.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIa), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIa), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой N.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIb) или Формулы (VIIb):



Формула (VIb)

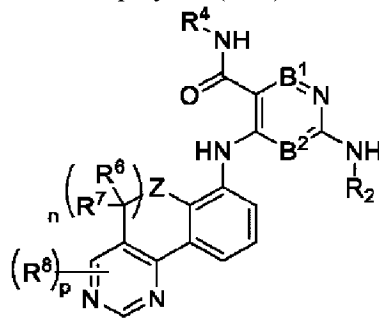


Формула (VIIb),

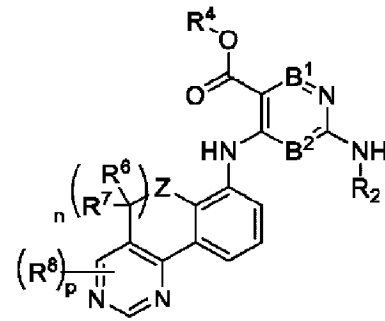
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0090] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIc) или Формулы (VIIc):



Формула (VIc)

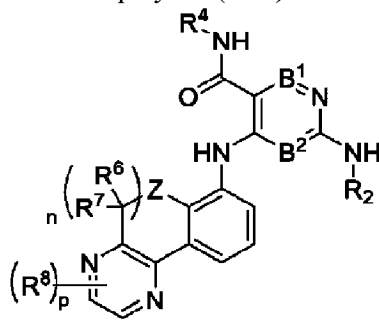


Формула (VIIc),

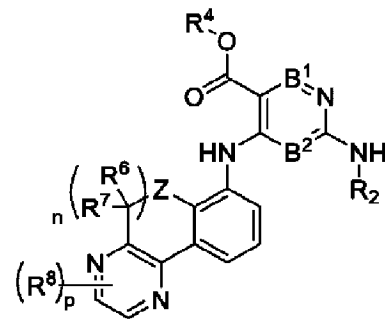
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0091] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIId) или Формулы (VIIId):



Формула (VIId)

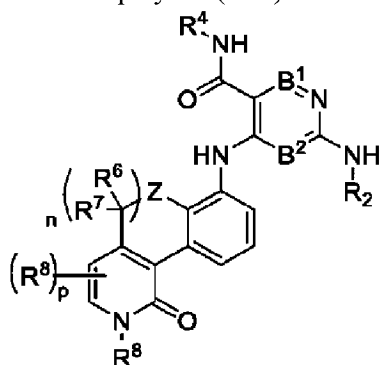


Формула (VIIId),

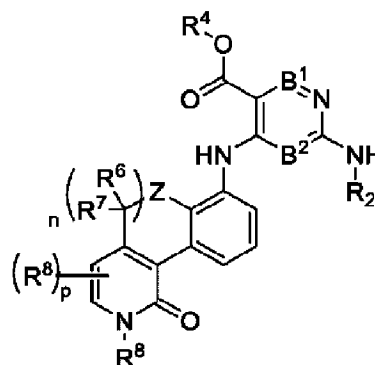
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIId), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIId), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIe) или Формулы (VIIe):



Формула (VIe)



Формула (VIIe),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIe), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIe), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил,

замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, -Cl, -F, метил, этил, изопропил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, циклопропил, оксетанил, азетидинил, -CN, -OH, -CO₂H или -CO₂CH₃; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, циклопропил, оксетанил, азетидинил, -CO₂H или -CO₂CH₃.

[00100] В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, -CD₃, -OH, -CH₂OH, -CF₃, оксетанил, -CN или -CO₂CH₃; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, метил, -CD₃, -CH₂OH, оксетанил или -CO₂CH₃.

[00101] В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, этил, изопропил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, циклопропил, оксетанил, азетидинил, -CN, -CO₂H или -CO₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, оксетанил, -CN или -CO₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил или C₁-C₄ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, этил, изопропил, -CD₃ или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, -CD₃ или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁸ независимо представляет собой водород или метил.

[00102] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$ и $-N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, F , Cl , $-CD_3$ или метил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, F или метил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления, один R^6 или R^7 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, one R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^6 и R^7 представляет собой F .

[00103] В некоторых вариантах осуществления, один R^6 и один R^7 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$ или C_3 - C_4 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, один R^6 и один R^7 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$. В некоторых вариантах осуществления, один R^6 и один R^7 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_4 циклоалкил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1. В некоторых вариантах осуществления, n равен 2. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой $-NR^{10}$ -, $-O$ -, $-S$ - или $-SO_2$ -. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой $-NR^{10}$ -, $-O$ - или $-SO_2$ -. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой $-NR^{10}$ -, $-O$ - или $-S$ -. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой $-NR^{10}$ - или $-O$ -.

[00106] В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой $-NR^{10}$ -. В некоторых вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6

фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил, C₁-C₄ фторалкил, C₃-C₄ циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ фторалкил, C₃-C₄ циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил или азетидинил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил или азетидинил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород, -CH₃ или -CD₃. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой -CH₃ или -CD₃. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой -CD₃.

[00107] В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой NH, NCH₃ или NCD₃. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой NCH₃ или NCD₃. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой NCH₃. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой NCD₃.

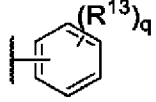
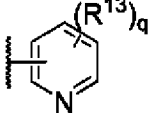
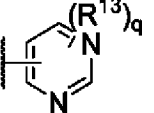
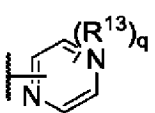
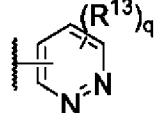
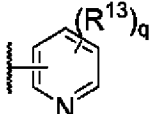
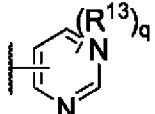
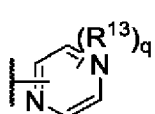
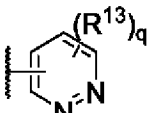
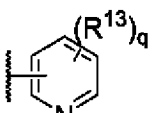
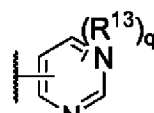
[00108] В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой -S(=O)-. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой -SO₂-.

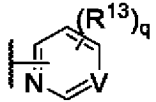
[00109] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R¹³. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл, замещенный или незамещенный спироциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный спироциклический гетероцикл, замещенный или незамещенный мостиковый карбоцикл или замещенный или незамещенный мостиковый гетероцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R¹³.

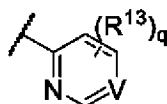
[00110] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или

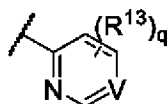
незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиазинил или замещенный или незамещенный пиридазинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

[00116] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиазинил или замещенный или незамещенный пиридазинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или замещенный или незамещенный пиримидинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиримидинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

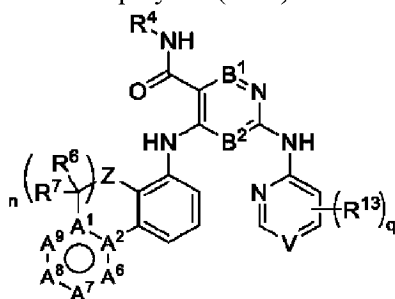
[00117] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой , , ,  или ; и q равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой , ,  или ; и q равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  или ; и q равен 0-4.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой , где V представляет собой CH , CR^9 или N ; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах



осуществления, R^2 представляет собой , где V представляет собой CH, CR^9 или N; и q равен 0, 1, 2 или 3.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIII):



Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где: V представляет собой N, CH или CR^{13} ; q равен 1, 2, 3 или 4; и A^1 , A^2 , A^6 , A^7 , A^8 и A^9 такие, как определены в настоящем документе.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой CH или CR^{13} . В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой CR^{13} .

[00121] В некоторых вариантах осуществления,

(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой $C(=O)$;

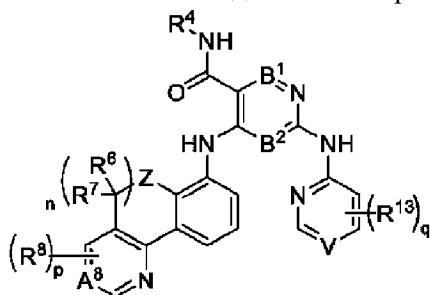
(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой $C(=O)$; и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; или

(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой $C(=O)$ и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В

некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CD_3$.

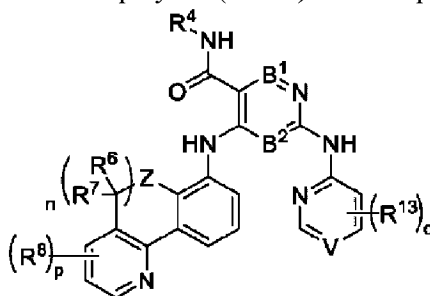
[00123] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (VIII) представляет собой соединение Формулы (VIIIa):



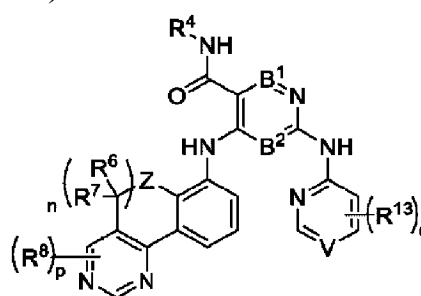
Формула (VIIIa),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^8 представляет собой CR^8 или N. В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой N.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIIb) или Формулы (VIIIc):



Формула (VIIIb)

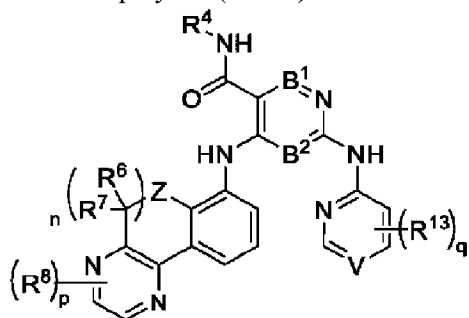


Формула (VIIIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIIc), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

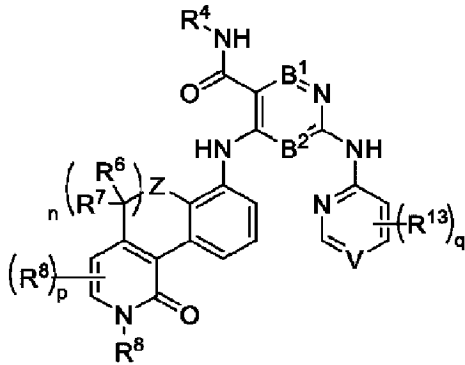
[00126] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIId):



Формула (VIIIId)

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[00127] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (VIIIe):



Формула (VIIIe)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой СН или CR¹³. В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой CR¹³.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ дейтероалкил или C₁-C₆ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил или C₁-C₄ фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, C₁-C₂ алкил или C₁-C₂ дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ или -CD₃. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой -CD₃.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹³ независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂. В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹³ независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂. В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹³ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂. В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹³ независимо представляет собой галоген, C₁-C₄

алкил или C₁-C₄фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹³ независимо представляет собой -F, -Cl, -CH₃ или -CF₃.

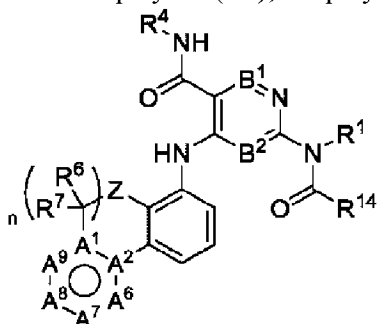
[00131] В некоторых вариантах осуществления, q равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления, q равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления, q равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления, q равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, q равен 1. В некоторых вариантах осуществления, q равен 2. В некоторых вариантах осуществления, q равен 0; и Кольцо В, следовательно, не замещено.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ или -C(=O)OR¹⁴.

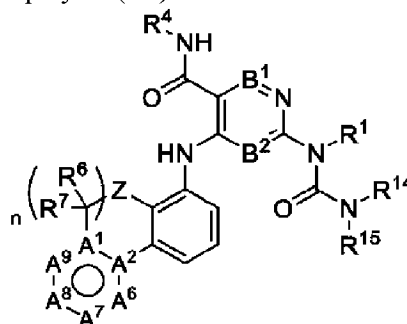
[00133] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой -C(=O)R¹⁴.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ или -C(=O)OR¹⁴.

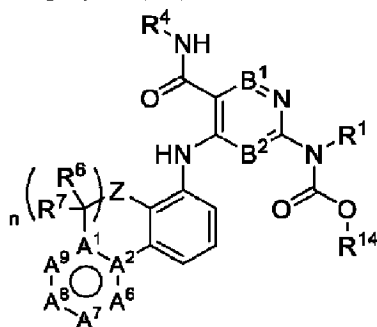
[00135] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IX), Формула (X) или Формула (XI):



Формула (IX)



Формула (X)



Формула (XI)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A¹, A², A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ такие, как определены выше.

[00136] В некоторых вариантах осуществления,

(i) A¹ и A² каждый представляет собой C; и A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ каждый независимо представляет собой CR⁸ или N;

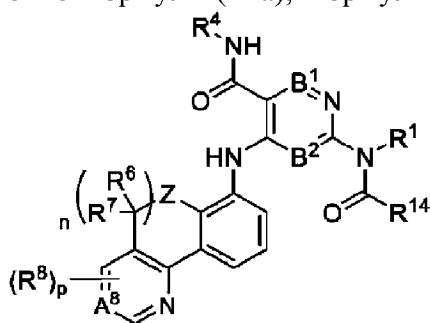
(ii) A¹ представляет собой N; A² представляет собой C; A⁶, A⁷ и A⁸ каждый независимо представляет собой CR⁸ или N; и A⁹ представляет собой C(=O);

(iii) A¹ представляет собой C; A² представляет собой N; A⁶ представляет собой C(=O); и A⁷, A⁸ и A⁹ каждый независимо представляет собой CR⁸ или N; или

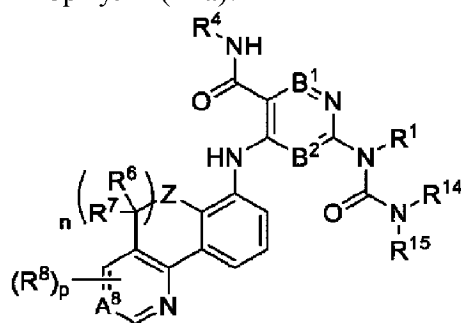
(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой $C(=O)$ и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IX), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (X), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XI), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

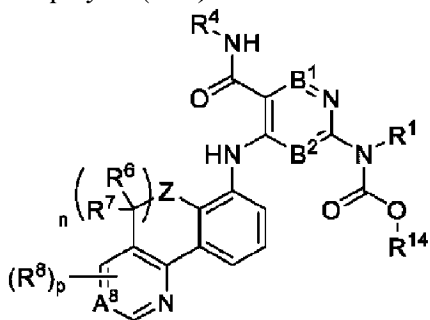
[00138] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXa), Формулы (Xa) или Формулы (XIa):



Формула (IXa)



Формула (Xa)

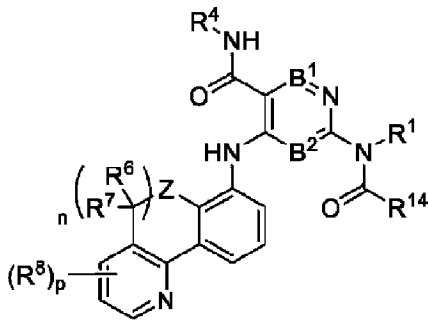


Формула (XIa)

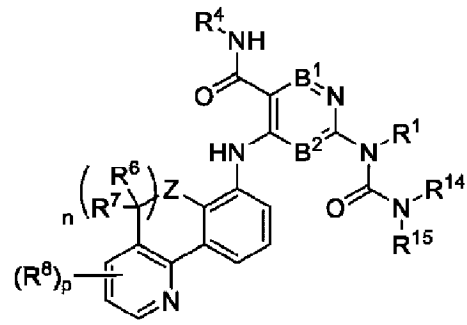
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^8 представляет собой CR^8 или N.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXa), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Xa), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XIa), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления, A^8 представляет собой N.

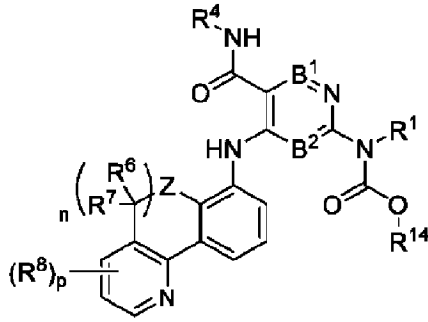
[00140] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXb), Формулы (Xb) или Формулы (XIb):



Формула (IXb)



Формула (Xb)

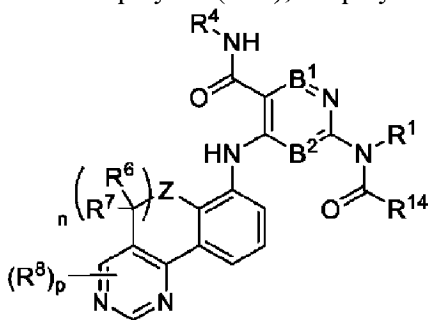


Формула (XIb)

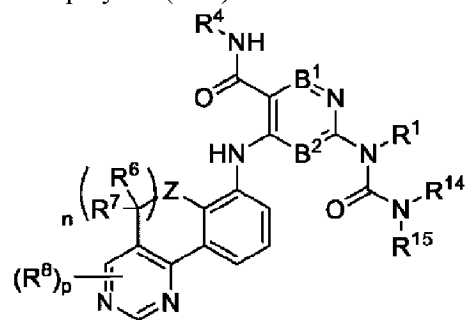
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^8 представляет собой CR^8 или N.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Xb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XIb), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

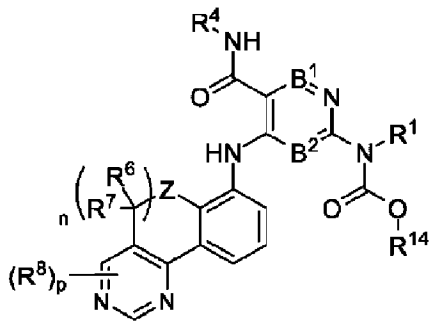
[00141] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXc), Формулы (Xc) или Формулы (XIc):



Формула (IXc)



Формула (Xc)

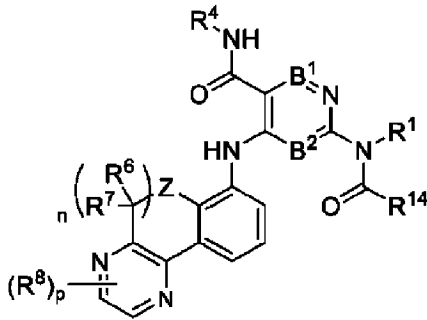


Формула (XIc)

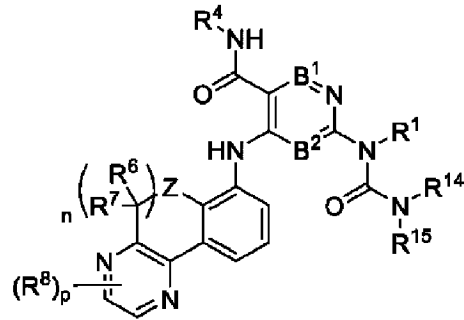
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXc), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Xc), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XIc), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

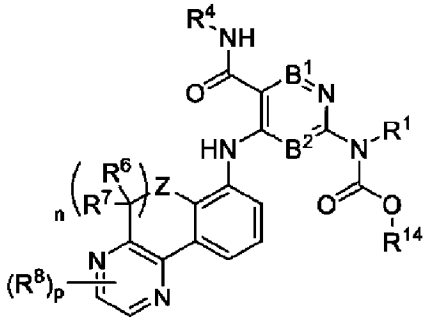
[00142] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXd), Формулы (Xd) или Формулы (XIId):



Формула (IXd)



Формула (Xd)



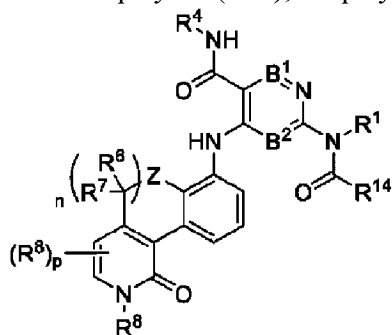
Формула (XIId)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

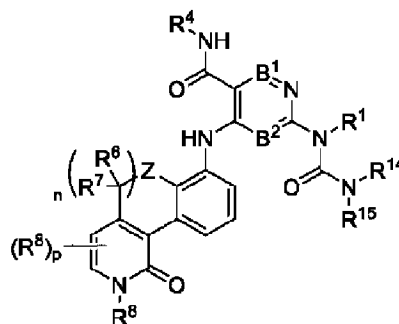
[00143] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXd), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Xd), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой

соединение Формулы (XIId), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

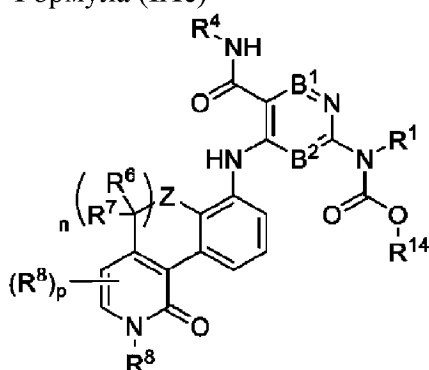
[00144] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXe), Формулы (Xe) или Формулы (XIe):



Формула (IXe)



Формула (Xe)



Формула (XIe)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (IXe), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Xe), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XIe), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

[00146] В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CD_3$.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой метил.

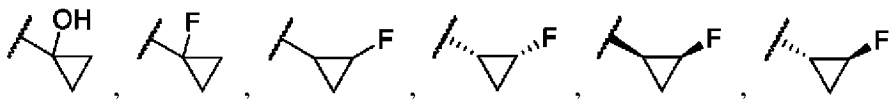
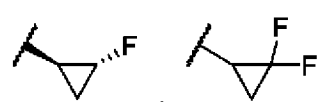
[00148] В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5-членный моноциклический гетероциклоалкил.

[00149] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород.

[00150] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил или замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил.

[00151] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6

циклоалкил или замещенный или незамещенный 4-членный гетероциклоалкил; где the замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерий, галоген, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой метил, $-CD_3$, этил, изопропил, т-бутил, циклопропил, циклобутил,

азетидинил, оксетанил, , . В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой метил, $-CD_3$, этил,

изопропил, т-бутил, циклопропил, циклобутил, азетидинил, оксетанил, , . В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой метил, этил, изопропил,

т-бутил, циклопропил, азетидинил, оксетанил, .

[00153] В некоторых вариантах осуществления, если R^2 представляет собой $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, R^{14} и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил.

[00154] В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой CR^{12b} ; или B^1 представляет собой N; и B^2 представляет собой CR^{12b} ; или B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой N; или B^1 представляет собой N; и B^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой CR^{12b} . В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой N; и B^2 представляет собой CR^{12b} . В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой N; и B^2 представляет собой N.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой CR^{12b} ; или B^1 представляет собой N; и B^2 представляет собой CR^{12b} .

[00156] В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6

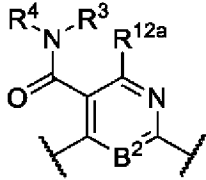
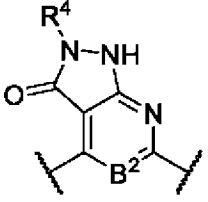
алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$.

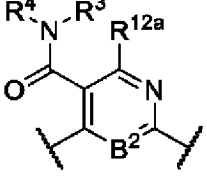
[00157] В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$ или $-SO_2N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$ или $-N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$ или $-N(R^{16})_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления, R^{12a} и R^{12b} каждый представляет собой водород.

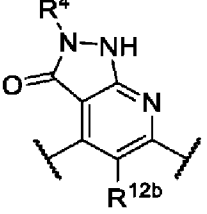
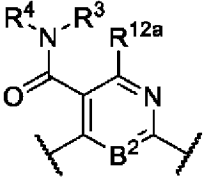
[00158] В некоторых вариантах осуществления, V^1 и V^2 каждый независимо представляет собой CH , CF или N . В некоторых вариантах осуществления, V^1 и V^2 каждый независимо представляет собой CH или N .

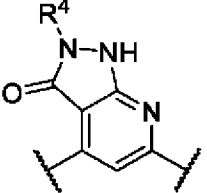
[00159] В некоторых вариантах осуществления, V^1 представляет собой CH или CF ; и V^2 представляет собой CH или CF ; или V^1 представляет собой N ; и V^2 представляет собой CH или CF ; или V^1 представляет собой CH или CF ; и V^2 представляет собой N ; или V^1 представляет собой N ; и V^2 представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления, V^1 представляет собой CH ; и V^2 представляет собой CH ; или V^1 представляет собой N ; и V^2 представляет собой CH ; или V^1 представляет собой CH ; и V^2 представляет собой N ; или V^1 представляет собой N ; и V^2 представляет собой N .

[00160] В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенное или незамещенное пирозолидиноновое кольцо. В

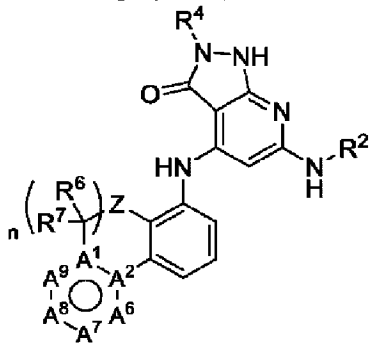
некоторых вариантах осуществления,  представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

с собой .

[00161] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (XII):



Формула (XII)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват; где A^1 , A^2 , A^6 , A^7 , A^8 и A^9 такие, как определены в настоящем документе.

[00162] В некоторых вариантах осуществления,

(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой C(=O);

(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой C(=O); и A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; или

(iv) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет

собой NR^8 , где A^6 , A^7 , A^8 или A^9 соседний к NR^8 представляет собой $C(=O)$ и оставшиеся члены A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N .

[00163] В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 дейтероалкил. В других вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил или C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-CD_3$.

[00164] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или замещенный или незамещенный пиримидинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

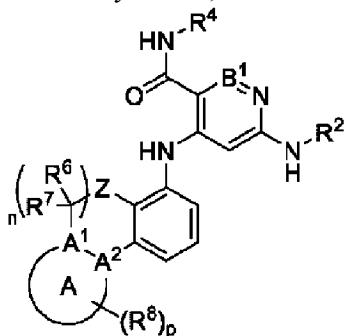
[00165] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ или $-C(=O)OR^{14}$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{16} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил; или два R^{16} на одном и том же атоме N взятые вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N -содержащий гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{16} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_7 циклоалкил или моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил; или два R^{16} на одном и том же атоме N взятые вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 4-6-членный N -содержащий гетероциклоалкил.

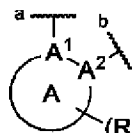
[00167] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{17} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил,

замещенный или незамещенный C₃-C₇ циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁷ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₇ циклоалкил или моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил.

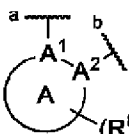
[00168] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, имеют следующую структуру:



[00169] В некоторых вариантах осуществления, B¹, R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, A¹, A², Кольцо A, R⁸ и p такие, как описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах



осуществления, B¹, R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷ и Kольцо A, R⁸ и p такие, как описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, B¹, R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, A¹, A², Кольцо A, R⁸ и p такие, как описаны в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, B¹, R²,

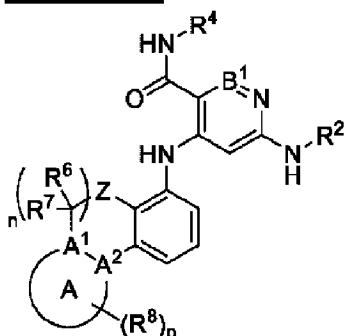


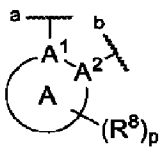
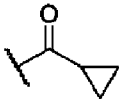
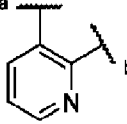
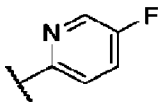
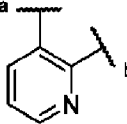
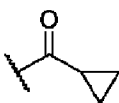
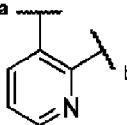
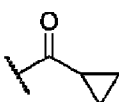
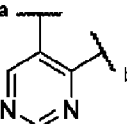
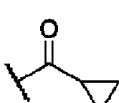
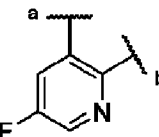
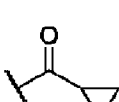
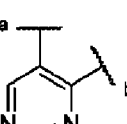
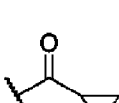
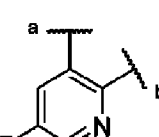
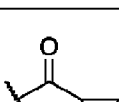
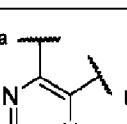
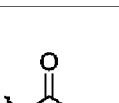
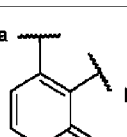
R⁴, Z, n, R⁶, R⁷ и Kольцо A, R⁸ и p такие, как описаны в Таблице 1.

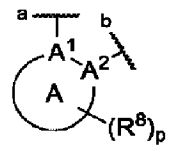
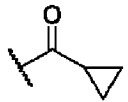
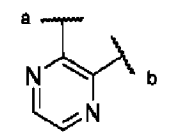
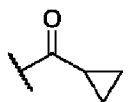
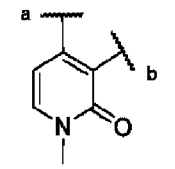
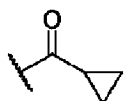
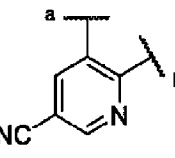
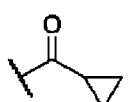
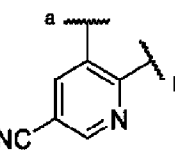
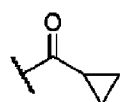
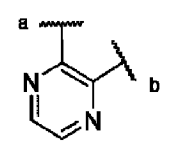
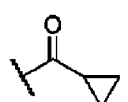
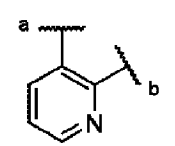
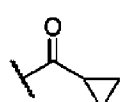
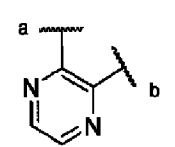
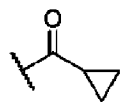
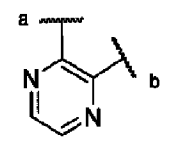
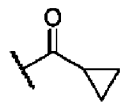
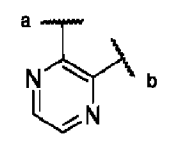
[00170] В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Во всем описании группы и заместители выбраны специалистом в данной области техники для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

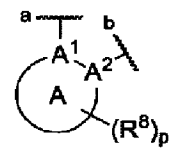
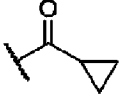
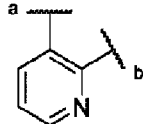
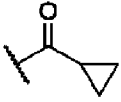
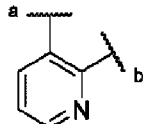
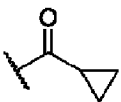
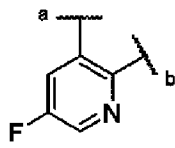
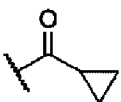
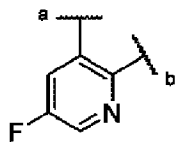
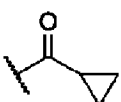
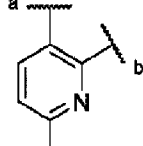
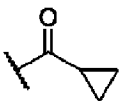
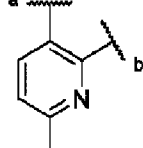
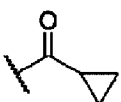
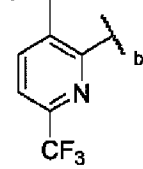
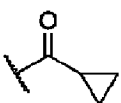
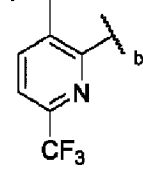
[00171] Типовые соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, описанные в следующих таблицах:

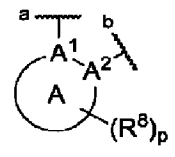
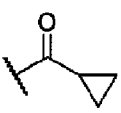
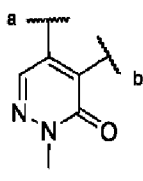
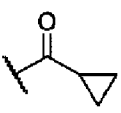
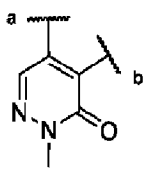
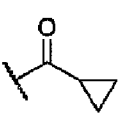
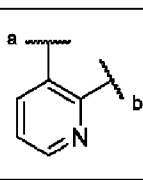
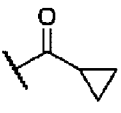
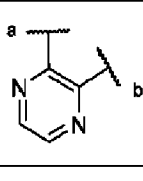
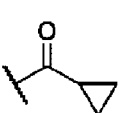
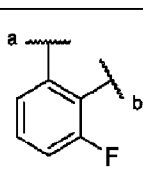
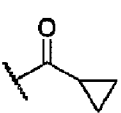
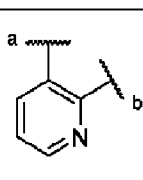
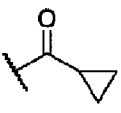
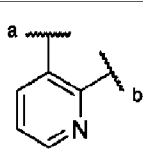
Таблица 1:



Соед. №	B ¹	R ²	R ⁴	Z	R ⁶	R ⁷	n	
1	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
2	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
3	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
4	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
5	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
6	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
7	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
8	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
9	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	

Соед. №	B ¹	R ²	R ⁴	Z	R ⁶	R ⁷	n	
10	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
11	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
12	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
13	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
14	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
15	CH		-CH ₃	NCH ₃	H	H	1	
16	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
17	CH		-CD ₃	NCD ₃	H	H	1	
18	N		-CD ₃	NCD ₃	H	H	1	

Соед. №	B ¹	R ²	R ⁴	Z	R ⁶	R ⁷	n	
19	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
20	CH		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
21	N		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
22	CH		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
23	N		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
24	CH		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
25	CH		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	
26	N		-CD ₃	NCH ₃	D	D	1	

Соед. №	B ¹	R ²	R ⁴	Z	R ⁶	R ⁷	n	
27	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
28	CH		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
29	N		-CH ₃	NCH ₃	H	H	1	
30	CH		-CH ₃	NCH ₃	H	H	1	
31	N		-CD ₃	NCH ₃	H	H	1	
32	N		-CD ₃	NCH ₃	(R)-CH ₃	H	1	
33	N		-CD ₃	NCH ₃	(S)-CH ₃	H	1	

[00172] Соединения в Таблице 1 названы:

- 1: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 2: 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид; и
- 3: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид;
- 4: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хиолин-7-ил)амино)никотинамид;

- 5:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)никотинамид;
- 6:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 7:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 8:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразиано[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)никотинамид;
- 9:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[с][2,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)никотинамид;
- 10:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразиано[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 11:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[с][2,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 12:** 4-((3-циано-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)никотинамид;
- 13:** 4-((3-циано-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 14:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразиано[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид;
- 15:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид;
- 16:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразиано[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 17:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-(метил-d3)-5,6-дигидропиразиано[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)никотинамид;
- 18:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-(метил-d3)-5,6-дигидропиразиано[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 19:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-[3,4-h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид;
- 20:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)никотинамид;
- 21:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 22:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)никотинамид;
- 23:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 24:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-5,6-

дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-*d*₂)амино)-*N*-(метил-*d*₃)никотинамид;

25: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-(метил-*d*₃)-4-((6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-*d*₂)амино)никотинамид;

26: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-(метил-*d*₃)-4-((6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-*d*₂)амино)пиридазин-3-карбоксамид;

27: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридазино[4,5-*c*]хинолин-7-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид;

28: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридазино[4,5-*c*]хинолин-7-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)никотинамид;

29: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;

30: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-метил-4-((6-метил-5,6-дигидропиразиано[2,3-*c*]хинолин-7-ил)амино)никотинамид;

31: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((10-фтор-5-метил-5,6-дигидрофенантридин-4-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид;

32: (*R*)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид;

33: (*S*)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая соль соединения, описанного в Таблице 1.

[00174] В другом аспекте изобретения, соединение представляет собой соединение, выбранное из:

3: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-(метил-*d*₃)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;

15: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;

34: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-6-ил)амино)-*N*-метилпиридазин-3-карбоксамид;

35: 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-6-ил)амино)-6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-*N*-метилникотинамида;

36: 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-6-ил)амино)-6-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино)-*N*-метилникотинамида;

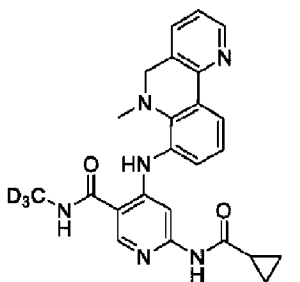
37: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-6-ил)амино)-*N*-метилникотинамида; и

38: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-6-ил)амино)-*N*-метилпиридазин-3-карбоксамид;

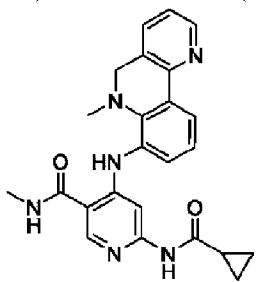
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-*N*-(метил-*d*₃)-4-((6-метил-5,6-

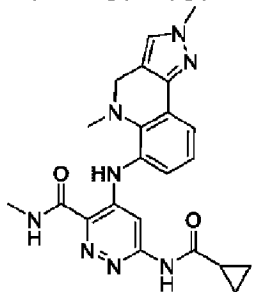
дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид (**Соединение 3**), которое имеет следующую структуру:



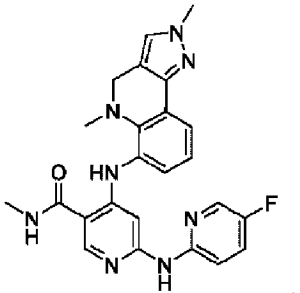
[00176] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид (**Соединение 15**), которое имеет следующую структуру:



[00177] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-N-метилпиридазин-3-карбоксамид (**Соединение 34**), которое имеет следующую структуру:

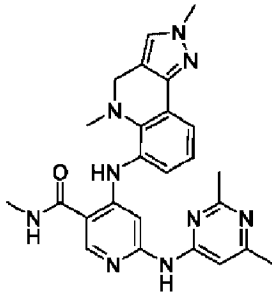


[00178] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-метилникотинамид (**Соединение 35**), которое имеет следующую структуру:

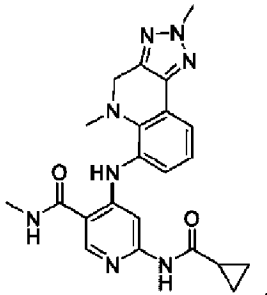


[00179] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-6-((2,6-

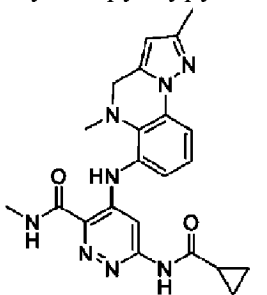
диметилпиримидин-4-ил)амино)-N-метилникотинамид (**Соединение 36**), которое имеет следующую структуру:



[00180] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-6-ил)амино)-N-метилникотинамид (**Соединение 37**), которое имеет следующую структуру:



[00181] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-6-ил)амино)-N-метилпиридазин-3-карбоксамид (**Соединение 38**), которое имеет следующую структуру:



[00182] В одном аспекте, соединения, описанные в настоящем документе, находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в не сольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются описанными в настоящем документе.

[00183] «Фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего документа относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не аннулирует биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным в используемой концентрации или количестве, т.е. материал вводят

индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[00184] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, чем неионные виды и поэтому полезны в твердых дозированных формах. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно манипулировать как одним из аспектов отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения Формулы (I) с кислотой. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (т.е. форма свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничены ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничены ими, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламовую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомаляновую кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту;

нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; шавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; палмовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (*p*); и ундециленовую кислоту.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) получают в виде хлорида, сульфата, бромида, мезилата, малеата, цитрата или фосфата.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения Формулы (I) с основанием. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) является кислотным и реагирует с основанием. В таких ситуациях, кислотный протон соединения Формулы (I) заменяется ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, координируются с органическим основанием, таким как, но не ограниченным ими, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях, соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограниченными ими, аргинин, лизин и подобные. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают кислотный протон, включают, но не ограничены ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, калий, гидроксид, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и подобные. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, соли меглумамина, соли N-метилглюмина или соли аммония.

[00188] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы добавления растворителя. В некоторых вариантах осуществления, сольваты содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкогольаты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, необязательно существуют как в не сольватированной, так и в сольватированной формах.

[00189] Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (если применимо) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру Формулы (I), а также активных метаболитов этих соединений, обладающих тем же типом активности.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, сайты органических радикалов (например, алкильные группы, ароматические кольца) соединений Формулы (I)

подвержены различным метаболическим реакциям. Введение соответствующих заместителей в органические радикалы уменьшит, сведет к минимуму или устранил этот метаболический путь. В конкретных вариантах осуществления, подходящим заместителем для уменьшения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

[00191] В другом варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метят изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[00192] Соединения, описанные в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в различных формулах и структурах, предложенных в настоящем документе, 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 встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P и ^{33}P . В одном аспекте, меченые изотопами соединения, описанные в настоящем документе, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В одном аспекте, замена изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) обладают одним или несколькими стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) существует в R-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) существует в S-конфигурации. Предложенные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, отдельные энантиомеры, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предложенные в настоящем документе, включают все изомеры цис, транс, син, анти, энтеген (E) и зусаммен (Z), а также их соответствующие смеси.

[00194] Отдельные стереоизомеры получают, если желательно, такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок, или разделение диастереомеров с помощью не хиральных или хиральных хроматографических колонок, или кристаллизация и перекристаллизация в соответствующем растворителе или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) получают в виде их отдельных стереоизомеров

путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых отдельных энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления, разделение отдельных энантиомеров осуществляют с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления, диастереомеры разделяют с помощью методов разделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В других вариантах осуществления, разделение стереоизомеров проводят хроматографией или путем образования диастереомерных солей и разделением путем перекристаллизации, или хроматографии, или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления, стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к агенту, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто полезны, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Например, они биодоступны при пероральном введении, в то время как исходные нет. Дополнительно или альтернативно, пролекарство также обладает улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления, конструкция пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером, без ограничения, пролекарства является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем подвергают метаболическому гидролизу с получением активного вещества. Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с раскрытием активной группы. В некоторых вариантах осуществления, при введении *in vivo* пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах осуществления, пролекарство ферментативно метаболизируется посредством одной или нескольких стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

[00196] Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, фосфатные и сульфонатные эфиры. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen

and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, гидроксильную группу в соединениях, описанных в настоящем документе, используют для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, фосфатный эфир, сложный эфир сахара, простой эфир и подобный. В некоторых вариантах осуществления, гидроксильная группа в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой пролекарство, в котором гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, карбоксильную группу используют для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств на основе алкиловых эфиров.

[00197] Формы пролекарств описанных в настоящем документе соединений, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием соединения Формулы (I), как указано в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях, некоторые из описанных в настоящем документе соединений представляют собой пролекарства для другого производного или активного соединения.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, любая из гидроксильной(ых) группы(групп), аминогруппы(групп) и/или группы(групп) карбоновой кислоты функционализована(ы) подходящим образом с образованием фрагмента пролекарства. В некоторых вариантах осуществления, группа пролекарства такая, как описано выше.

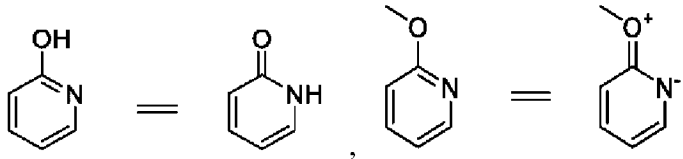
[00199] В дополнительных или других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метаболизируются при введении в организм, нуждающийся в выработке метаболита, который затем используется для получения желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

[00200] «Метаболит» соединения, описанного в настоящем документе, представляет собой производное этого соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин «метаболизируется», используемый в настоящем документе, относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут вызывать специфические структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, описанных в настоящем документе, необязательно

идентифицируются либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов тканей хозяина, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками *in vitro* и анализа полученных соединений.

[00201] В некоторых случаях, гетероциклические кольца могут существовать в таутомерных формах. В таких ситуациях понятно, что структуры указанных соединений проиллюстрированы или названы в одной таутомерной форме, но могут быть проиллюстрированы или названы в альтернативной таутомерной форме. Альтернативные таутомерные формы явно включены в настоящее описание, такие как, например, структуры, проиллюстрированные ниже. Например, пиридоны могут существовать в

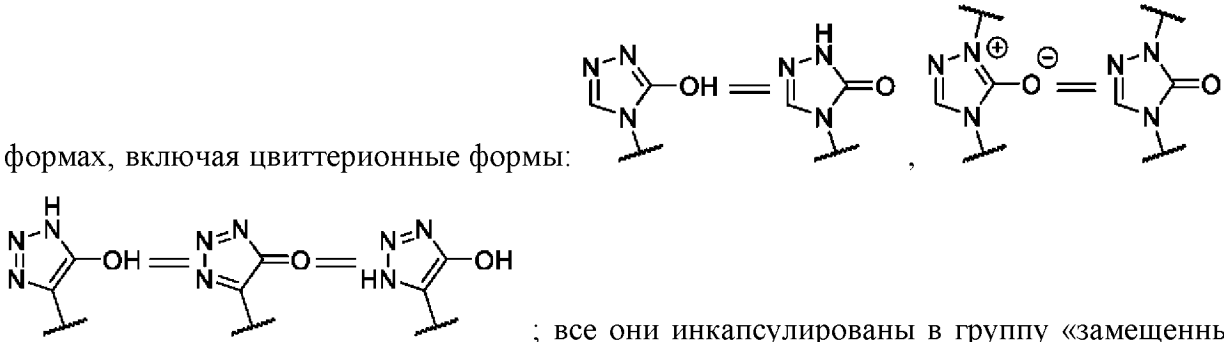
следующих таутомерных формах:



; все они инкапсулированы в группу «замещенные пиридины».

Аналогичным образом, триазолонны могут существовать в следующих таутомерных

формах, включая цвиттерионные формы:



; все они инкапсулированы в группу «замещенный 5-членный гетероарил».

Подобным образом известно, что пиразолы, триазолы, пиримидины и подобные таутомеризуются; для целей настоящего описания все таутомерные формы (включая заряженные и цвиттерионные таутомеры) рассматриваются в объеме настоящего изобретения.

Синтез соединений

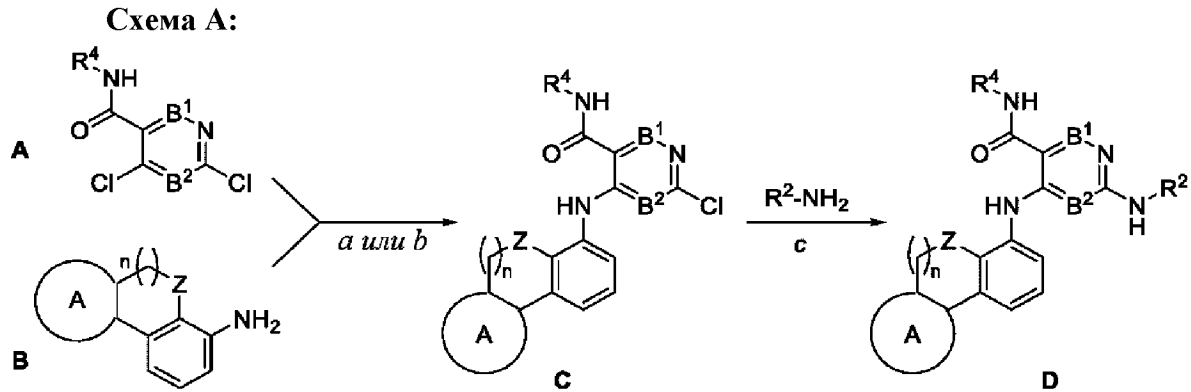
[00202] Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных методов синтеза или с использованием способов, известных в данной области техники, в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

[00203] Если не указано иное, используют обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ.

[00204] Соединения получают с использованием стандартных способов органической химии, таких как те, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы

альтернативные условия реакции для синтетических превращений, описанных в настоящем документе, такие как вариации растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также различных химических реагентов и других условий реакции.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, получают, как описано на **Схеме А**.



переменные такие, как определены в Формуле (I).

[00206] В некоторых вариантах осуществления, нуклеофильное замещение одной хлорной группы промежуточного соединения **A** свободной аминогруппой **B** дает промежуточное соединение **C**. В некоторых вариантах осуществления, например, если промежуточное соединение **A** представляет собой соединение пиридазина ($B^1=N$), это замещение может проводиться с подходящей кислотой Льюиса, такой как $Zn(OAc)_2$. В других вариантах осуществления, например, если промежуточное соединение **B** представляет собой соединение пиридина ($B^1=CH$), это замещение проводят депротонированием аминогруппы с подходящим основанием, таким как ДАЛ. В других вариантах осуществления, промежуточное соединение **C** может быть получено реакцией поперечного сшивания промежуточных соединений **A** и **B**. Реакции поперечного сшивания могут представлять собой металлоорганическое поперечное сшивание, такое как реакции Сузуки-Мияура, реакции Бухвальда-Хартвига, реакции Хека, сочетания Улльмана, сочетания Чана-Лама и подобные. Наконец, в некоторых вариантах осуществления, промежуточное соединение **C** превращают в конечное соединение **D** (например, соединение 1) реакцией поперечного сочетания. Реакции поперечного сшивания могут представлять собой металлоорганическое поперечное сшивание, такое как реакции Сузуки-Мияура, реакции Бухвальда-Хартвига, реакции Хека, сочетания Улльмана, сочетания Чана-Лама и подобные.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, соединения получают как описано в Примерах.

Определенная терминология

[00208] Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, приведенные ниже. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе,

предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект.

[00209] Термин C_1-C_x , используемый в настоящем документе, включает C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как « C_1-C_6 », указывает на то, что группа содержит от одного до шести атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера, « C_1-C_4 алкил» указывает на то, что в алкильной группе содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, *изо*-пропила, *н*-бутила, *изо*-бутила, *втор*-бутила и *т*-бутила.

[00210] «Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа имеет разветвленную или прямую цепь. В некоторых вариантах осуществления, «алкильная» группа имеет от 1 до 10 атомов углерода, т.е. C_1-C_{10} алкил. Везде, где это встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 10», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; *например*, «от 1 до 10 атомов углерода» означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкил», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В одном аспекте, алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. Типовые алкильные группы включают, но не ограничены ими, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, третичный *н*-бутил, пентил, неопентил или гексил.

[00211] «Алкиленовая» группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен путем отщепления второго атома водорода от алкила. В некоторых вариантах осуществления, алкилен представляет собой C_1-C_6 алкилен. В других вариантах осуществления, алкилен представляет собой C_1-C_4 алкилен. Типовые алкиленовые группы включают, но не ограничены ими, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и подобные. В некоторых вариантах осуществления, алкилен представляет собой $-CH_2-$.

[00212] Группа «алкокси» относится к (алкил)О-группе, где алкил имеет значение, определенное в настоящем документе.

[00213] Термин «алкиламин» относится к группе $-N(\text{алкил})_xH_y$, где x равно 0 и y равно 2, или где x равно 1 и y равно 1, или где x равно 2 и y равно 0.

[00214] «Гидроксиалкил» относится к алкилу, в котором один атом водорода замещен гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления, гидроксиалкил представляет собой C_1-C_4 гидроксиалкил. Типовые гидроксиалкильные группы включают, но не ограничены ими, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и подобные.

[00215] «Аминоалкил» относится к алкилу, в котором один атом водорода замещен

аминогруппой. В некоторых вариантах осуществления, аминоалкил представляет собой C_1 - C_4 аминоалкил. Типовые аминоалкильные группы включают, но не ограничены ими, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и подобные.

[00216] Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. В одном варианте осуществления, алкенильная группа имеет формулу $-C(R)=CR_2$, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления, R представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкенил выбран из этенила (*m.e.* винила), пропенила (*m.e.* аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и подобных. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ и $-CH_2CH=CH_2$.

[00217] Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. В одном варианте осуществления, алкенильная группа имеет формулу $-C\equiv CR$, где R относится к остальным частям алкинильной группы. В некоторых вариантах осуществления, R представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкинил выбран из этинила, пропина, бутинила, пентинила, гексинила и подобных. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

[00218] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, *например*, кислорода, азота (*например*, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$), серы или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте, гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

[00219] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2$ π электронов, где n представляет собой целое число. Термин «ароматический» включает как карбоциклические арильные («арильные», *например*, фенильные), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы (*например*, пиридин). Этот термин включает моноциклические группы или полициклические группы с конденсированными кольцами (*m.e.* кольца, которые имеют общие соседние пары атомов углерода).

[00220] Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие основную цепь кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, этот термин отличает карбоциклические кольца от «гетероциклических» или «гетероциклов», в которых основная цепь кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления, оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают арилы и циклоалкилы.

[00221] Термин «арил», используемый в настоящем документе, относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. В одном аспекте, арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В зависимости от структуры, арильная группа представляет собой монарадикал или дирадикал (т. е. ариленовую группу).

[00222] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится на углероде, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикл[1.1.1]пентила. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой C_3 - C_4 циклоалкил.

[00223] Термин «галo» или, альтернативно, «галоген» или «галогенид» означает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

[00224] Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора. В одном аспекте, фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

[00225] Термин «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух соседних атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, имеющие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают кольца, имеющие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидроотиенил,

оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротииенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы являются либо С-присоединенными (или С-связанными), либо N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одной или двумя оксо(=O) группами, такими как пирролидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления, оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

[00226] Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Моноциклические гетероарилы включают индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В

некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой C₁-C₉гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉гетероарил.

[00227] «Гетероциклоалкильная» группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. В одном аспекте, гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил. В другом аспекте, гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является моноциклическим или бициклическим. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5 или 6-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3- или 4-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атома S в кольце.

[00228] Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя группами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью более крупной субструктуры. В одном аспекте, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, указанная группа отсутствует, что позволяет образовать связь между остальными идентифицированными группами.

[00229] Термин «группа» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические группы часто представляют собой химические соединения, встроенные в или присоединенные к молекуле.

[00230] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что указанная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкила), -N(алкила)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)₂, -

$S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (алкила), $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых других вариантах осуществления, необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4$ алкила), $-S(=O)_2N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 фторалкила, C_1-C_4 гетероалкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 фторалкокси, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(=O)C_1-C_4$ алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления, необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления, замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах осуществления, необязательный заместитель алифатического атома углерода (ациклический или циклический) включает оксо ($=O$).

[00231] В некоторых вариантах осуществления, каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими группами R^s , независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C_1-C_6 алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, $-CN$, $-OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{19}$, $-SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ или $-SO_2N(R^{18})_2$; каждый R^{18} независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_2-C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{18} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют N-содержащий гетероцикл; каждый R^{19} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_2-C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

[00232] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

[00233] Термин «модулировать», используемый в настоящем документе, означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, чтобы ограничить активность мишени или продлить активность мишени.

[00234] Термин «модулятор», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничены ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, биодеструктора или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, модулятор является антагонистом. В некоторых вариантах осуществления, модулятор представляет собой ингибитор.

[00235] Термины «вводить», «введение», «введение» и подобные, используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничены ими, пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно применять с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[00236] Термины «совместное введение» или подобные, используемые в настоящем документе, означают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включают схемы лечения, при которых агенты вводятся одним и тем же или разными путями введения, или в одно и то же или разное время.

[00237] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого желаемого изменения биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяется с использованием таких методов, как исследование с повышением дозы.

[00238] Термины «улучшать» или «улучшение», используемые в настоящем документе, означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, что касается усиления эффекта терапевтических агентов, термин «улучшение» относится к способности увеличивать или продлевать, либо по силе, либо по продолжительности, действие других терапевтических агентов на систему. «Улучшающее эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для улучшения эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[00239] Термин «фармацевтическая комбинация», используемый в настоящем документе, означает продукт, который получается в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и соагент вводят пациенту

одновременно в форме единого препарата или дозировки. Термин «не фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и соагент вводят пациенту как отдельные соединения либо одновременно, параллельно или последовательно, без конкретных промежуточных ограничений по времени, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[00240] Термины «готовое изделие» и «набор» используются как синонимы.

[00241] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничены ими, любого представителя класса млекопитающих: человека, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и других видов человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, таких как грызуны, такие как крысы, мыши и морские свинки, и подобных. В одном аспекте, млекопитающее представляет собой человека.

[00242] Термины «лечить», «лечение» или «лечение», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития или прогрессирования заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение вторичного состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния, либо профилактически, либо терапевтически .

Фармацевтические композиции

[00243] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, составлены в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составлены традиционным методом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые используют фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого описания.

[00244] Соединение или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления, применимы для лечения заболевания

или нарушения, опосредованного ТУК2. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция эффективна при лечении заболевания или нарушения, при котором ТУК2 сверхэкспрессируется или гиперактивна. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция эффективна при лечении заболевания или нарушения, для которого было бы полезно снижение активности или экспрессии ТУК2.

[00245] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция полезна при лечении заболевания или нарушения, связанного с высокими уровнями цитокинов, управляемых ТУК2, таких как интерфероны (например, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω и IFN- ζ (также известный как лимитин) и интерлейкины (например, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, онкостатин М, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотропин 1, кардиотрофин-подобный цитокин и LIF. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, аутоиммунное заболевание или нарушение, респираторное заболевание или нарушение, диабет 1 типа и интерферопатии, такие как синдром Алькарди-Гутьера, или их комбинации.

[00246] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция полезна при лечении воспалительного заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления, воспалительное заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное заболевание или нарушение, воспалительное заболевание или нарушение, опосредованное хозяином, воспалительное заболевание или нарушение, связанное с травмой, воспалительное заболевание или нарушение, связанное с инфекцией, воспалительное заболевание или нарушение, опосредованное гиперпролиферативной реакцией (например, рак, фиброз). В некоторых вариантах осуществления, воспалительное заболевание или нарушение или воспалительное заболевание или нарушение, связанное с инфекцией, представляет собой респираторное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления, респираторное заболевание или нарушение связано с вирусной или микробной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления, респираторное заболевание или нарушение представляет собой проблемный иммунный ответ на вирусную или микробную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, респираторное заболевание или нарушение связано с коронавирусом, таким как MERS-CoV, SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция эффективна в уменьшении симптомов, связанных с COVID-19, или связанного с ним иммунного ответа.

[00247] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция полезна при лечении аутоиммунного заболевания или нарушений. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, волчанку, системную красную волчанку, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, витилиго, атопический дерматит, склеродермию, алопецию, гнойный гидраденит, увеит, сухость глаз, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, целиакию,

болезнь Беше, диабет 1 типа, системный склероз и идиопатический фиброз легких. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой волчанку или системную красную волчанку. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS) или синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D). В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой синдром сухого глаза или увеит. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой атопический дерматит.

[00248] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят либо по отдельности, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают, хотя и не ограничены ими, доставку энтеральными путями (включая пероральный, желудочный или двенадцатиперстный зонд для питания, ректальные суппозитории и ректальную клизму), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, включая внутриартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное, сублингвальное, буккальное и местное (включая накожное, дермальное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и заболевания реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить локально в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местного применения, такого как кремы или мази. Дополнительные примеры местного введения соединений по настоящему изобретению включают глазные капли, глазные кремы, гели или гидрогели, имплантаты, трансдермальные пластыри или лекарственные депо. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят перорально (например, в виде жидкого состава, таблетки, капсулы, жидкости для распыления, жидкости в виде аэрозоля, спрея в виде сухого порошка).

[00249] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии

масло в воде или жидкой эмульсии вода в масле. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[00250] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими агентами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкового соединения, смоченной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления, таблетки имеют оболочку или насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими агентами, такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления, добавляют стабилизаторы. Сердцевины драже имеют соответствующие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к таблеткам или оболочке драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[00251] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть предложены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут быть предложены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например,

солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для немедленных инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

[00252] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде препаратов депо. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно). Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

[00253] Фармацевтические композиции можно применять местно, то есть путем несистемного введения. Это включает применение соединения по настоящему изобретению наружно на эпидермис или ротовую полость и введение такого соединения в ухо, глаз и нос таким образом, чтобы соединение незначительно попадало в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривентриальному и внутримышечному введению.

[00254] Фармацевтические композиции, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, а также капли, подходящие для введения в глаза, уши, или нос. Активный ингредиент для местного применения может составлять от 0,001% до 10% масс./масс., например, от 1% до 2% по массе состава.

[00255] Фармацевтические композиции для ингаляционного введения удобно доставлять из инсуффлятора, небулайзера, герметичной упаковки или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, единицу дозировки можно определить путем установки клапана для подачи отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсуффляции, фармацевтические препараты могут иметь форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

[00256] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особенно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Способы дозирования и схемы лечения

[00257] В одном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват используют при получении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, для которых будет полезна модуляция активности ТУК2. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах для указанного млекопитающего.

[00258] В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях, композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, его веса и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяются способами, включающими, но не ограниченными ими, клинические исследования с повышением дозы и/или с подбором оптимальной дозировки.

[00259] При профилактическом применении, композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении, точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и подобных. При использовании у пациентов, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. В одном аспекте, профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить возвращение симптомов заболевания или состояния.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений осуществляют постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

[00261] После наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировка или частота введения, или и то, и другое снижается в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение состояния заболевания, нарушения или состояния. Однако в некоторых вариантах осуществления, пациенту требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[00262] Количество данного агента, соответствующее такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, личность (*например*, вес, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, определяющими случай, включая, *например*, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, которого лечат.

[00263] В общем, однако, дозы, применяемые для лечения взрослых людей, обычно находятся в диапазоне 0,01-2000 мг в день. В одном варианте осуществления, желаемая доза удобно представлена в виде разовой дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[00264] В одном варианте осуществления, суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления, суточная дозировка или количество активного агента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. В различных вариантах осуществления, суточные и стандартные дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего врача.

[00265] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В некоторых вариантах осуществления, данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при определении терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления, суточная

дозировка соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления, диапазон суточной дозы и/или количество стандартной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

[00266] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему не системно или локально.

[00267] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[00268] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления, способ включает перерыв в применении препарата, при котором введение соединения временно приостанавливают или дозу вводимого соединения временно снижают; по окончании перерыва в применении препарата дозирование соединения возобновляют. В одном варианте осуществления, продолжительность перерыва в применении препарата варьируется от 2 дней до 1 года.

Комбинированные методы лечения

[00269] В некоторых случаях, целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами.

[00270] В одном варианте осуществления, терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается за счет введения адьюванта (*т.е.* сам по себе адьювант имеет минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента является повышенной). Или, в некоторых вариантах осуществления, польза, которую испытывает пациент, увеличивается за счет введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим агентом (который также включает

терапевтическую схему), который также имеет терапевтическую пользу.

[00271] В одном конкретном варианте осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

[00272] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, которую испытывает пациент, может быть просто суммой двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергическую пользу.

[00273] Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого солекарства, конкретного используемого лекарства, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления, при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, соединение, предложенное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, либо последовательно.

[00274] При комбинированной терапии, несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение происходит одновременно, несколько терапевтических агентов, только в качестве примера, предложены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

[00275] Описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления, соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо, после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления, продолжительность лечения варьируется, и продолжительность лечения корректируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта.

ПРИМЕРЫ

[00276] Как применяется выше и по всему описанию изобретения, следующие сокращения, если не указано иначе, должны пониматься как имеющие следующие значения:

Сокращения:

АЦН ацетонитрил

НЦА нитрат церия аммония

ДХМ дихлорметан

DIBAL гидрид диизобутилалюминия

ДИПЭА N,N-диизопропилэтиламин

ДМА диметилацетамид

ДМФ N,N-диметилформамид

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc этилацетат

ЭГТК этилен гликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

ЭР электрораспыление

FBS фетальная телячья сыворотка

GST шлутатион S-трансфераза

НЕК почки эмбриона человека

NEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

NMDS бис(триметилсилил)амид

ЖХВД жидкостная хроматография высокого давления

ГФВР гомогенная флуоресценция с временным разрешением

IC₅₀ полумаксимальная ингибирующая концентрация

IFN интерферон

IL интерлейкин

ИПС изопропиловый спирт

ЯК Янус-киназа

ЖХМС жидкостная хроматография-масс спектрометрия

MDI дозированный аэрозольный ингалятор

МВ микроволны

ЯМР ядерный магнитный резонанс

SEAP секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза

СТАТ передатчик сигнала и активатор транскрипции

ТЗР ангидрид пропанфосфоновой кислоты

ФТБА фторид тетра-н-бутиламмония

TBDMS трет-бутилдиметилсилил

TBDPS трет-бутилдифенилсилил

ТЭА триэтиламин

ТФК трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

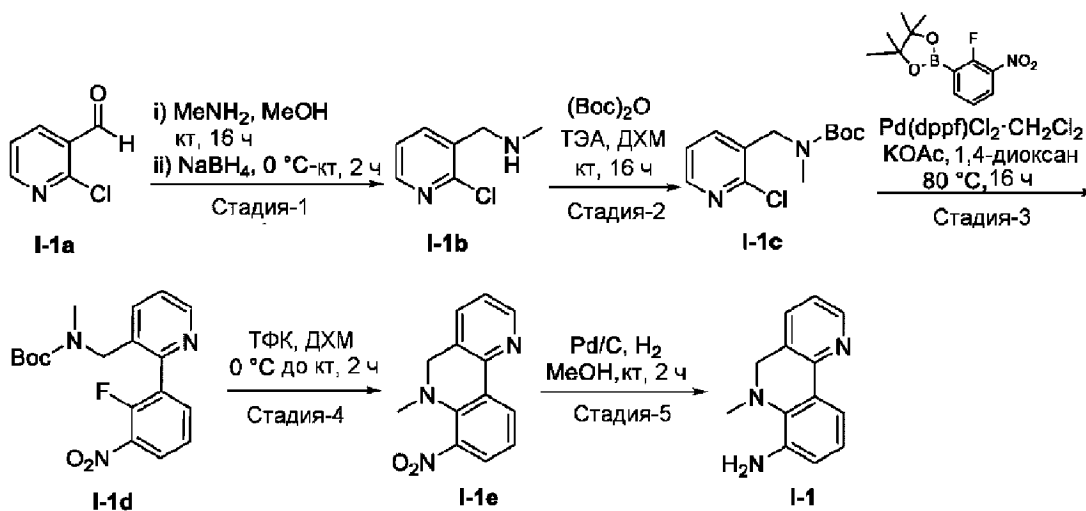
ТСХ тонкослойная хроматография

ТΥК нерцепторная протеиновая тирозинкиназа

[00277] Следующие примеры предложены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, предложенной в настоящем документе.

Синтез соединений

Пример 1: Получение 6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-амина (I-1):



[00278] **Стадия-1: 1-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-метилметанами́н (I-1b):** К перемешиваемому раствору 2-хлорпиридин-3-карбальдегида I-1a (5,00 г, 35,3ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют 2М MeNH₂ в EtOH (6,00 мл, 63,6ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч (прогресс реакции отслеживают ТСХ). После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до 0°C и туда добавляют порциями NaBH₄ (10,5 г, 293ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. После завершения (как показано ТСХ), летучие вещества удаляют при пониженном давлении и туда добавляют воду (50 мл). Экстракцию проводят с применением ДХМ (50 мл x 3); объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-метилметанамина I-1b (5,5 г) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭР) m/z; 157,1 [M+H]⁺.

[00279] **Стадия-2: трет-бутил ((2-хлорпиридин-3-ил)метил)(метил)карбамат (I-1c):** К перемешиваемому раствору I-1b (5,00 г, 31,9 ммоль) в ДХМ (80,0 мл) добавляют ТЭА (22,4 мл, 160 ммоль) и (Boc)₂O (36,7 мл, 160 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и туда добавляют воду (50 мл). Экстракцию проводят с применением ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном

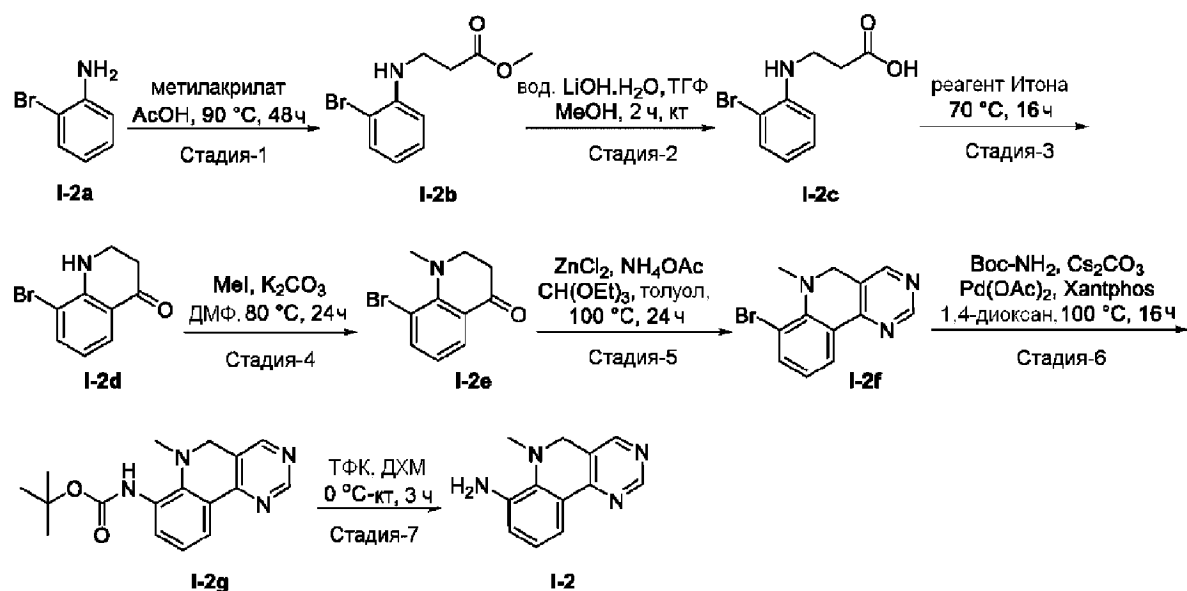
давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-20% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения трет-бутил ((2-хлорпиридин-3-ил)метил)(метил)карбамата **I-1c** (7,00 г) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭР) m/z ; 257,1 $[M+H]^+$.

[00280] **Стадия-3: трет-бутил ((2-(2-фтор-3-нитрофенил)пиридин-3-ил)метил)(метил)карбамат (I-1d):** Газ аргон продувают через перемешиваемую суспензию **I-1c** (3,0 г, 11,7 ммоль), 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,43 г, 12,9 ммоль) и KOAc (3,44 г, 35,1 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (61,2 мг, 0,0749 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 80°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Ее затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и промывают EtOAc (50 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-30% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил ((2-(2-фтор-3-нитрофенил)пиридин-3-ил)метил)(метил)карбамата **I-1d** (1,3 г) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭР) m/z ; 362,2 $[M+H]^+$.

[00281] **Стадия-4: 6-метил-7-нитро-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин (I-1e):** К перемешиваемому раствору **I-1d** (1,3 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляют ТФК (5,0 мл) при 0°C в атмосфере азота, и реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) добавляют к остатку. Экстракцию проводят с применением ДХМ (3×30 мл); объединенные органические экстракты промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением 6-метил-7-нитро-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридина **I-1e** (0,68 г) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 242,1 $[M+H]^+$.

[00282] **Стадия-5: 6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-амин (I-1):** К перемешиваемому раствору **I-1e** (0,27 г, 1,12 ммоль) в MeOH (20,0 мл) добавляют 10% Pd/C (59 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивают в атмосфере водорода (баллон) в течение 2 ч. После завершения, катализатор отфильтровывают через целит и промывают MeOH (5 мл x 2). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем перемешивают в пентане (15 мл), фильтруют и сушат с получением желаемого соединения 6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-амин **I-1** (0,2 г) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 212,0 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=4,8 Гц, 1H); 7,69 (д, J=6,0 Гц, 1H); 7,46 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 7,30 (дд, J₁=4,8 Гц, J₂=7,2 Гц, 1H); 6,96 (т, J=7,6 Гц, 1H); 6,74 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 4,95 (с, 2H); 4,14 (с, 2H); 2,40 (с, 3H).

Пример 2: Получение 6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-7-амин (I-2):



[00283] **Стадия-1: метил 3-((2-бромфенил)амино)пропаноат (I-2b):** Смесь 2-броманилина I-2a (6,00 г, 34,9 ммоль) и метил проп-2-еноат (9,48 мл, 105 ммоль) в AcOH (3,99 мл, 69,8 ммоль) перемешивают при 90°C в течение 48 ч в герметично закрытой пробирке. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Туда добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (100 мл) и экстракцию проводят с применением EtOAc (70 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-10% EtOAc в гексане) с получением метил 3-((2-бромфенил)амино)пропаноата **I-2b** (3,1 г) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (ЭР) m/z; 258,0 [M+H]⁺.

[00284] **Стадия-2: 3-((2-бромфенил)амино)пропановая кислота (I-2c):** К перемешиваемому раствору **I-2b** (2,50 г, 9,69 ммоль) в ТГФ:MeOH (8,0:8,0:8,0 мл) добавляют водный раствор LiOH·H₂O (1,22 г, 29,1 ммоль, в 8 мл воды) и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и водный слой промывают диэтиловым эфиром (30 мл x 2). Водный слой затем подкисляют с применением 1N HCl и экстракцию проводят с применением EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 3-((2-бромфенил)амино)пропановой кислоты **I-2c** (1,9 г) в виде густого масла. ЖХМС (ЭР) m/z; 244,0 [M+H]⁺.

[00285] **Стадия-3: 8-бром-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он (I-2d):** Раствор **I-2c** (2,5 г, 10,2 ммоль) в реагенте Итона (100 мл) перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Его затем охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют ледяную воду (100 мл). Водный слой затем подщелачивают медленным добавлением 50% водного раствора

NaOH. Экстракцию проводят с применением EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-10% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 8-бром-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она **I-2d** (1,8 г) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭР) m/z; 226,0 [M+H]⁺.

[00286] **Стадия-4: 8-бром-1-метил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он (I-2e):** К перемешиваемому раствору **I-2d** (2,5 г, 11,1 ммоль) в безводном ДМФ (25 мл) добавляют безводный K₂CO₃ (4,58 г, 33,3 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем туда добавляют йодметан (1,38 мл, 22,2 ммоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при 80°C в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения, туда добавляют воду (70 мл) и экстракцию проводят с применением EtOAc (70 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают водой (75 мл x 2), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-10% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 8-бром-1-метил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она **I-2e** (1,1 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 239,9 [M+H]⁺.

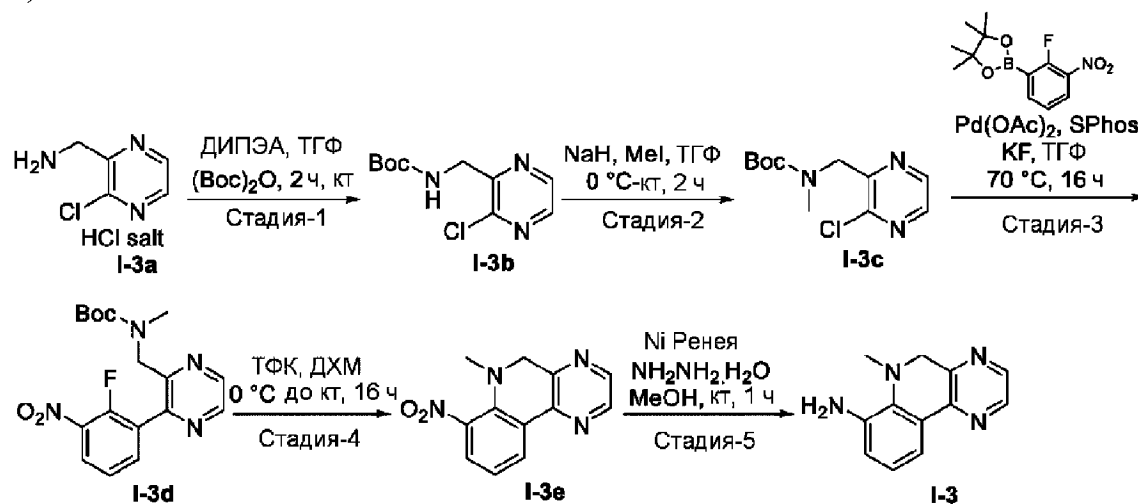
[00287] **Стадия-5: 7-бром-6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолон (I-2f):** К перемешиваемому раствору безводного ZnCl₂ (56,8 мг, 0,416 ммоль) и триэтилортоформиата (1,85 г, 12,5 ммоль) в безводном толуоле (10,0 мл) добавляют **I-2e** (1,0 г, 4,16 ммоль) и NH₄OAc (0,64 г, 8,33 ммоль). Реакционную смесь затем оставляют перемешиваться при 100°C в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке. После завершения, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл). Экстракцию проводят с применением EtOAc (30 мл x 3); объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-20% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 7-бром-6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолона **I-2f** (0,62 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 276,0 [M+H]⁺.

[00288] **Стадия-6: трет-бутил (6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-7-ил)карбамат (I-2g):** Газ аргон продувают через перемешиваемую суспензию **I-2f** (1,3 г, 4,71 ммоль), трет-бутил карбамата (1,1 г, 9,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,07 г, 9,42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют [5-(дифенилфосфанил)-9,9-диметил-9H-ксантен-4-ил]дифенилфосфан (0,27 г, 0,47 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,11 г, 0,47 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 100°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Ее затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и промывают EtOAc (50 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрируют при

пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-50% EtOAc в гексане) с получением **I-2g** (1,3 г). ЖХМС (ЭР) m/z ; 313,0 $[M+H]^+$.

[00289] **Стадия-7: 6-метил-5,6-дигидропиридино[5,4-с]хинолин-7-амин (I-2):** К перемешиваемому раствору **I-2g** (1,3 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляют ТФК (5,0 мл) при 0°C в атмосфере азота и реакцию смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) добавляют к остатку. Экстракцию проводят с применением EtOAc (3×30 мл); объединенные органические экстракты промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением **I-2** (0,7 г). ЖХМС (ЭР) m/z ; 213,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (с, 1H); 8,66 (с, 1H); 7,44 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 6,99 (т, $J=7,6$ Гц, 1H); 6,83 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 5,07 (с, 2H); 4,17 (с, 2H); 2,39 (с, 3H).

Пример 3: Получение 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-амин (I-3):



[00290] **Стадия-1: трет-бутил ((3-хлорпиразин-2-ил)метил)карбамат (I-3b):** К перемешиваемому раствору **I-3a** (6,00 г, 33,3 ммоль) в ТГФ (100,0 мл) добавляют ДИПЭА (11,4 мл, 66,7 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,61 мл, 33,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, туда добавляют воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×60 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают Combi-Flash (с применением градиентного элюирования 0-20% EtOAc в гептане) с получением желаемого соединения трет-бутил ((3-хлорпиразин-2-ил)метил)карбамата **I-3b** (7,0 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 244,1 $[M+H]^+$.

[00291] **Стадия-2: трет-бутил ((3-хлорпиразин-2-ил)метил)(метил)карбамат (I-3c):** К перемешиваемому раствору **I-3b** (9,50 г, 39,0 ммоль) в ТГФ (100,0 мл) добавляют

гидрид натрия (60% в минеральном масле) (2,34 г, 58,5 ммоль) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. Затем туда добавляют йодметан (7,28 мл, 117 ммоль) при 0°C. Его затем оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения потребления исходного материала, туда добавляют воду (50,0 мл) и экстрагируют EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищают Combi-Flash (с применением градиентного элюирования 0-20% EtOAc в гептане) с получением желаемого соединения трет-бутил ((3-хлорпиразин-2-ил)метил)(метил)карбамата **I-3c** (7,0 г) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭР) m/z; 258,1 [M+H]⁺.

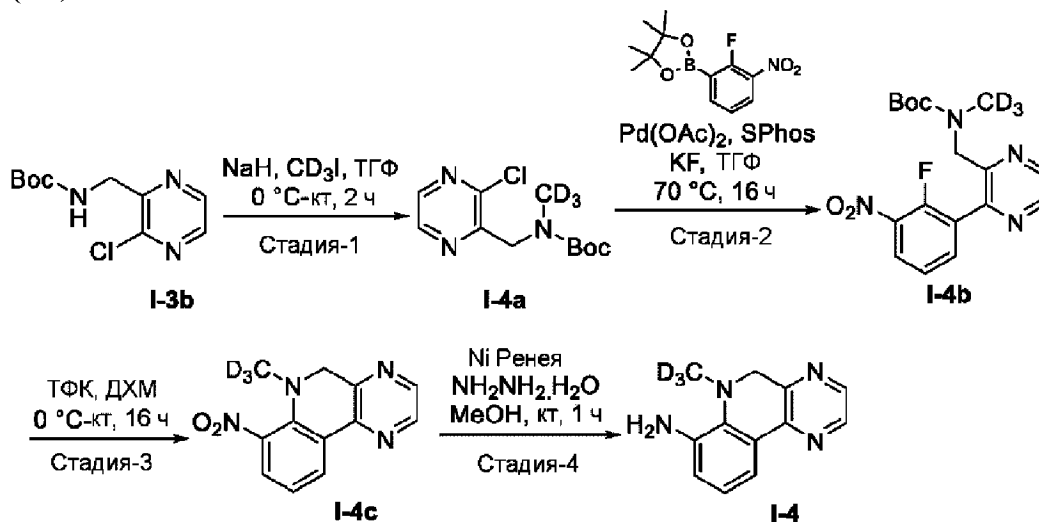
[00292] **Стадия-3: трет-бутил ((3-(2-фтор-3-нитрофенил)пиразин-2-ил)метил)(метил)карбамат (I-3d):** Газ аргон продувают через перемешиваемую суспензию **I-3c** (2,5 г, 9,7 ммоль), 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,89 г, 14,6 ммоль) и KF (1,69 г, 29,1 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют Pd(OAc)₂ (0,109 г, 0,485 ммоль) и дициклогексил({2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил})фосфан (0,398 г, 0,97 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 70°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Ее затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и промывают EtOAc (50 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-30% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил ((3-(2-фтор-3-нитрофенил)пиразин-2-ил)метил)(метил)карбамата **I-3d** (3,3 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 363,2 [M+H]⁺.

[00293] **Стадия-4: 6-метил-7-нитро-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин (I-3e):** К перемешиваемому раствору **I-3d** (3,8 г, 10,5 ммоль) в ДХМ (60,0 мл) добавляют ТФК (20,0 мл) при 0°C в атмосфере азота, и реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) добавляют к остатку. Экстракцию проводят с применением EtOAc (2×50 мл); объединенные органические экстракты промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением 6-метил-7-нитро-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолина **I-3e** (2,2 г) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 243,1 [M+H]⁺.

[00294] **Стадия-5: 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-амин (I-3):** К перемешиваемому раствору Ni Ренея (500 мг, 8,52 ммоль) в MeOH (30,0 мл) добавляют гидрат гидразина (5,27 мл, 108,0 ммоль) и **I-3e** (2,10 г, 8,67 ммоль) в MeOH (30,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре. После завершения (как показано ЖХМС), ее фильтруют через слой целита и промывают 20% MeOH в ДХМ (30 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрируют под давлением и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-55% EtOAc

в гексане) с получением желаемого соединения 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-амина **I-3** (1,80 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 213,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 7,42 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,01 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 6,81 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 5,08 (с, 2H); 4,24 (с, 2H); 2,46 (с, 3H).

Пример 4: Получение 6-(метил- d_3)-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-амина (I-4):



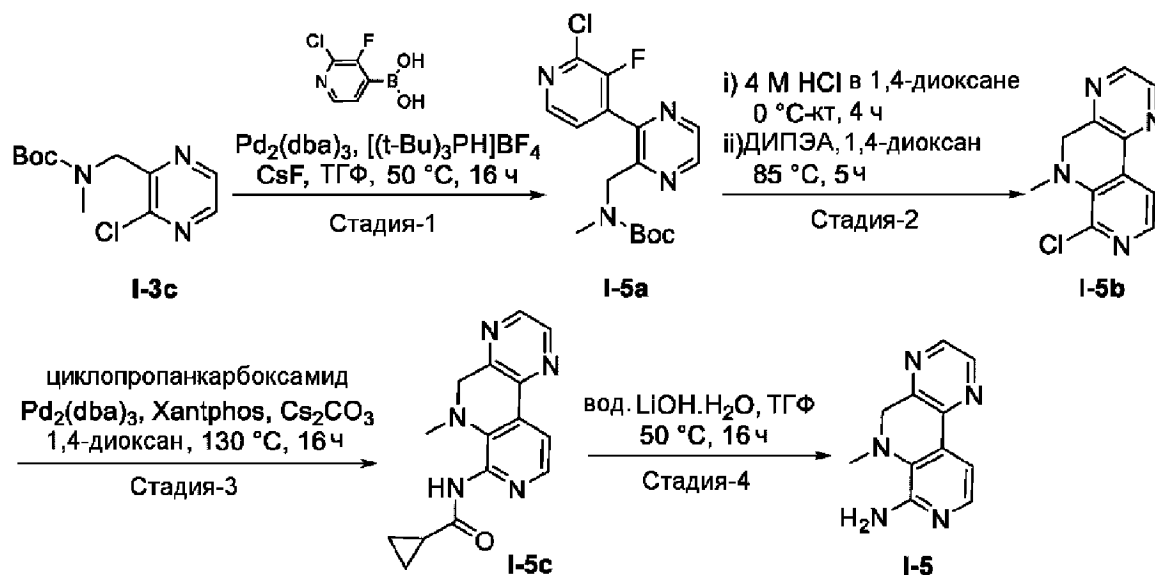
[00295] **Стадия-1: трет-бутил ((3-хлорпиразин-2-ил)метил)(метил- d_3)карбамат (I-4a):** I-4a (2,5 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-2) с применением **I-3b** (3,0 г, 12,3 ммоль) и йодметана- d_3 (1,15 мл, 18,5 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 261,1 $[M+H]^+$.

[00296] **Стадия-2: трет-бутил ((3-(2-фтор-3-нитрофенил)пиразин-2-ил)метил)(метил- d_3)карбамат (I-4b):** I-4b (2,9 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-3) с применением **I-4a** (2,5 г, 9,59 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,84 г, 14,4 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 366,1 $[M+H]^+$.

[00297] **Стадия-3: 6-(метил- d_3)-7-нитро-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин (I-4c):** I-4c (1,8 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-4) с применением **I-4b** (2,9 г, 7,94 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 246,1 $[M+H]^+$.

[00298] **Стадия-4: 6-(метил- d_3)-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-амин (I-4):** I-4 (1,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-5) с применением **I-4c** (1,9 г, 7,75 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 216,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,51 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 7,42 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,01 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 6,82 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 5,07 (с, 2H); 4,24 (с, 2H).

Пример 5: 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-амин (I-5):



[00299] **Стадия-1: трет-бутил ((3-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)(метил)карбамат (I-5a):** Газ аргон продувают через раствор **I-3c** (5,3 г, 20,6 ммоль), (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (12,6 г, 72,0 ммоль) и CsF (9,37 г, 61,7 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (0,36 г, 1,23 ммоль) и трис(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он) дипалладий (0,94 г, 1,03 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 50°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. После завершения, реакционную смесь фильтруют через слой целита и промывают EtOAc (50 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-30% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил ((3-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)(метил)карбамата **I-5a** (3,8 г) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭР) m/z ; 353,1 [M+H]⁺.

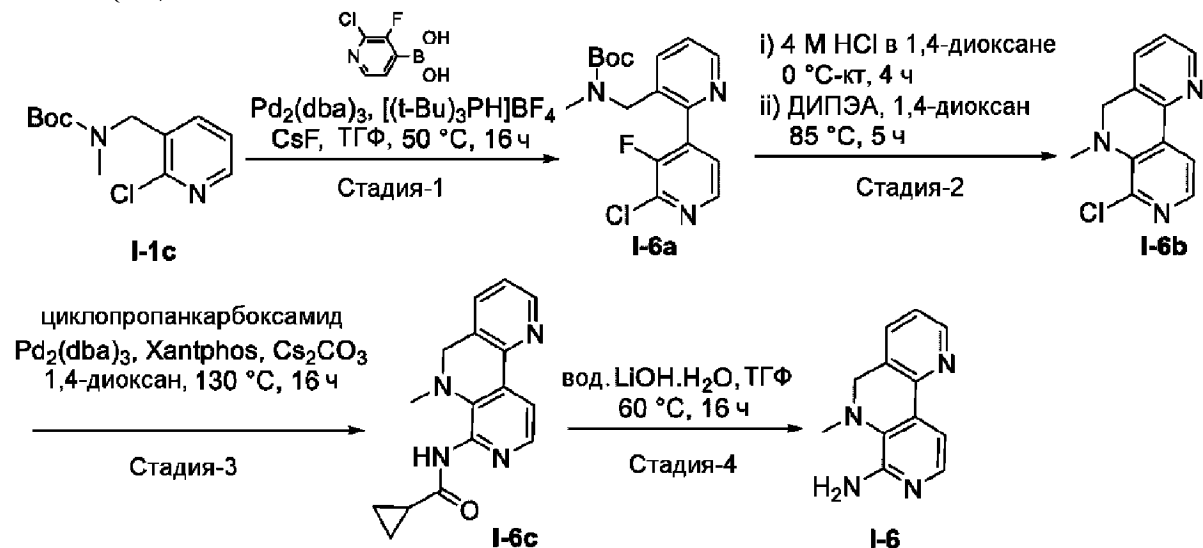
[00300] **Стадия-2: 7-хлор-6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин (I-5b):** 4M раствор HCl в 1,4-диоксане (80 мл) добавляют к **I-5a** (4,1 г, 11,6 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и сушат (совместное выпаривание с 1,4-диоксаном). Затем туда добавляют 1,4-диоксан (40 мл) и ДИПЭА (13,6 мл, 79,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивают при 85°C в течение 5 ч. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-55% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 7-хлор-6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридина **I-5b** (2,4 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 233,1 [M+H]⁺.

[00301] **Стадия-3: N-(6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)циклопропанкарбоксамид (I-5c):** Газ аргон продувают через перемешиваемую суспензию **I-5b** (2,3 г, 9,89 ммоль), циклопропанкарбоксамид (1,68 г, 19,8 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,66 г, 29,7 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют [5-(дифенилфосфанил)-9,9-диметил-9H-ксантен-4-ил]дифенилфосфан (0,57 г, 0,989

ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,9 г, 0,989 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 130°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Ее затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и промывают EtOAc (50 мл x 2). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-80% EtOAc в гексане) с получением N-(6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)циклопропанкарбоксамида **I-5c** (1,8 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 282,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00302] **Стадия-4: 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-амин (I-5):** К перемешиваемому раствору **I-5c** (1,8 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют водный раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,07 г, 25,6 ммоль, в 5 мл воды) и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После завершения, ее охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют воду (20 мл). Экстракцию проводят с применением 10% MeOH в ДХМ (50 мл x 2); объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-10% MeOH в ДХМ) с получением желаемого соединения 6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-амина **I-5** (0,8 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 214,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,03 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,59 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 4,93 (с, 2H); 4,36 (с, 2H); 2,65 (с, 3H).

Пример 6: Получение 6-метил-5,6-дигидропиридо[3,4-h][1,6]нафтиридин-7-амина (I-6):



[00303] **Стадия-1: трет-бутил ((2'-хлор-3'-фтор-[2,4'-бипиридин]-3-ил)метил)(метил)карбамат (I-6a):** **I-6a** (5,9 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-5** (стадия-1) с применением **I-1c** (6,0 г, 19,9 ммоль) и (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (8,73 г, 49,8 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 352,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

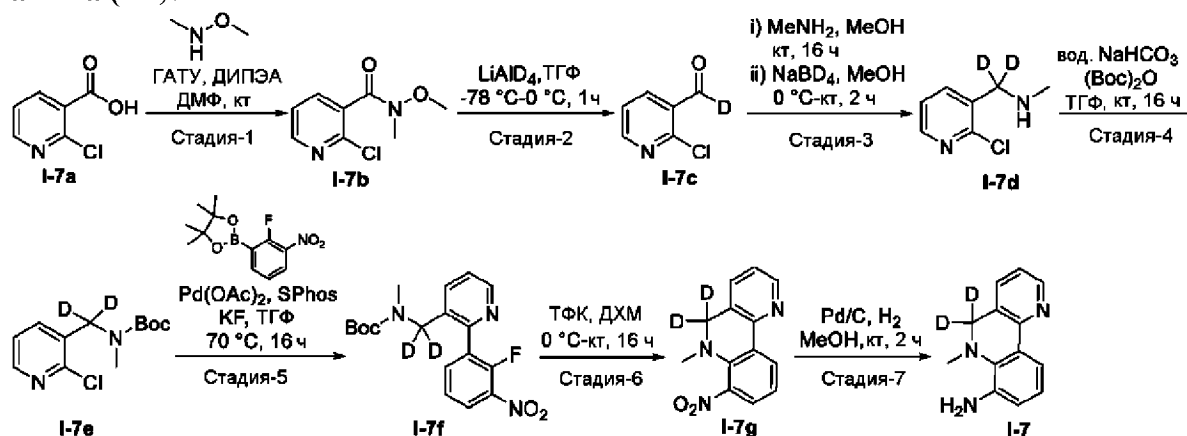
[00304] **Стадия-2: 7-хлор-6-метил-5,6-дигидропиридо[3,4-h][1,6]нафтиридин (I-**

6b): I-6b (4,1 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-5** (стадия-2) с применением **I-6a** (6,0 г, 20,8 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 232,0 $[M+H]^+$.

[00305] **Стадия-3: N-(6-метил-5,6-дигидропиридо[3,4-h][1,6]нафтиридин-7-ил)циклопропанкарбоксамид (I-6c): I-6c** (1,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-5** (стадия-3) с применением **I-6b** (4,0 г, 7,18 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (1,22 г, 14,4 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 281,0 $[M+H]^+$.

[00306] **Стадия-4: 6-метил-5,6-дигидропиридо[3,4-h][1,6]нафтиридин-7-амин (I-6): I-6** (0,45 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-5** (стадия-4) с применением **I-6c** (1,3 г, 4,64 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 213,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 8,03 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,60-7,49 (м, 2H); 7,37-7,26 (м, 1H); 4,89 (с, 2H); 4,20 (с, 2H); 2,56 (с, 3H).

Пример 7: Получение 6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амина (I-7):



[00307] **Стадия-1: 2-хлор-N-метокси-N-метилникотинамид (I-7b):** К перемешиваемому раствору **I-7a** (4,5 г, 28,6 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют ДИПЭА (14,6 мл, 85,7 ммоль) и ГАТУ (21,7 г, 57,1 ммоль) при 0°C. Затем туда добавляют гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (5,57 г, 57,1 ммоль) и реакцию оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения потребления исходного материала, добавляют воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (75×3 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл × 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования (0-50% EtOAc в гептане) с получением 2-хлор-N-метокси-N-метилникотинамида **I-7b** (3,5 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 201,1 $[M+H]^+$.

[00308] **Стадия-2: 2-хлорникотинальдегид-d (I-7c):** К перемешиваемому раствору **I-7b** (3,2 г, 16,0 ммоль) в безводном ТГФ (15,0 мл) добавляют $LiAlD_4$ (0,65 г, 16,0 ммоль) порциями при -78°C. Его затем перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После завершения, туда добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстракцию проводят с

применением EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл x 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-25% EtOAc в гептане) с получением 2-хлорникотинальдегида-d **I-7c** (6 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 143,1 [M+H]⁺.

[00309] **Стадия-3: 1-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-метилметан-d2-амин (I-7d)**: К перемешиваемому раствору **I-7c** (1,1 г, 7,72 ммоль) в MeOH (15,0 мл) добавляют ТЭА (2,3 мл, 15,4 ммоль) и гидрохлорид метиламина (1,04 г, 15,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения, ее охлаждают до 0°C и туда порциями добавляют NaBD₄ (0,65 г, 15,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, туда добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (10 мл) и промывают EtOAc (10 мл x 2). Полученный водный раствор NaHCO₃, содержащий 1-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-метилметан-d2-амин **I-7d** используют на следующей стадии. ЖХМС (ЭР) m/z; 159,1 [M+H]⁺.

[00310] **Стадия-4: трет-бутил ((2-хлорпиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-7e)**: Раствор (Voc)2O (9,0 мл, 39,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют к водному раствору NaHCO₃, содержащему **I-7d**, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения, туда добавляют воду (50 мл) и экстракцию проводят с применением EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-10% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения трет-бутил ((2-хлорпиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамата **I-7e** (1,2 г) в виде бесцветного густого масла. ЖХМС (ЭР) m/z; 259,1 [M+H]⁺.

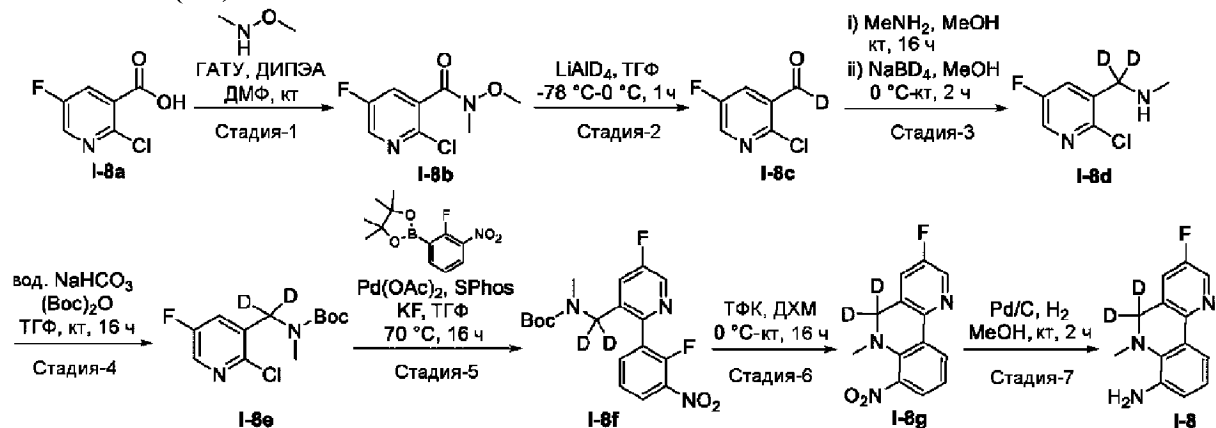
[00311] **Стадия-5: трет-бутил ((2-(2-фтор-3-нитрофенил)пиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-7f): I-7f** (1,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-3) с применением **I-7e** (1,0 г, 3,86 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,55 г, 5,8 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z; 364,1 [M+H]⁺.

[00312] **Стадия-6: 6-метил-7-нитро-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2 (I-7g): I-7g** (0,75 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-4) с применением **I-7e** (1,4 г, 3,86 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 244,1 [M+H]⁺.

[00313] **Стадия-7: 6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амин (I-7)**: К перемешиваемому раствору **I-7g** (0,75 г, 3,08 ммоль) в MeOH (20,0 мл) добавляют 10% Pd/C (250 мг) при комнатной температуре. Его затем оставляют перемешиваться в атмосфере водорода (H₂ баллон) в течение 2 ч. После завершения, катализатор фильтруют через слой целита и промывают MeOH (20 мл x 2). Объединенный фильтрат

концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-55% EtOAc в гексане) с получением 6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амина **I-7** (0,54) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 214,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (дд, J₁=1,6 Гц, J₂=4,8 Гц, 1H); 7,75 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 7,53 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 7,21 (дд, J₁=4,8 Гц, J₂=7,2 Гц, 1H); 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H); 6,82 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 4,17 (с, 2H); 2,53 (с, 3H).

Пример 8: Получение 3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амина (I-8):



[00314] **Стадия-1: 2-хлор-5-фтор-N-метокси-N-метилникотинамид (I-8b):** I-8b (2,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-7** (стадия-1) с применением **I-8a** (2,5 г, 14,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 219,1 [M+H]⁺.

[00315] **Стадия-2: 2-хлор-5-фторникотинальдегид-d (I-8c):** I-8c (1,5 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-7** (стадия-2) с применением **I-8b** (2,5 г, 11,4 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 161,0 [M+H]⁺.

[00316] **Стадия-3-4: трет-бутил ((2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-8e):** I-8e (1,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-7** (стадия-3-4) с применением **I-8c** (2,0 г, 12,5 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 277,1 [M+H]⁺.

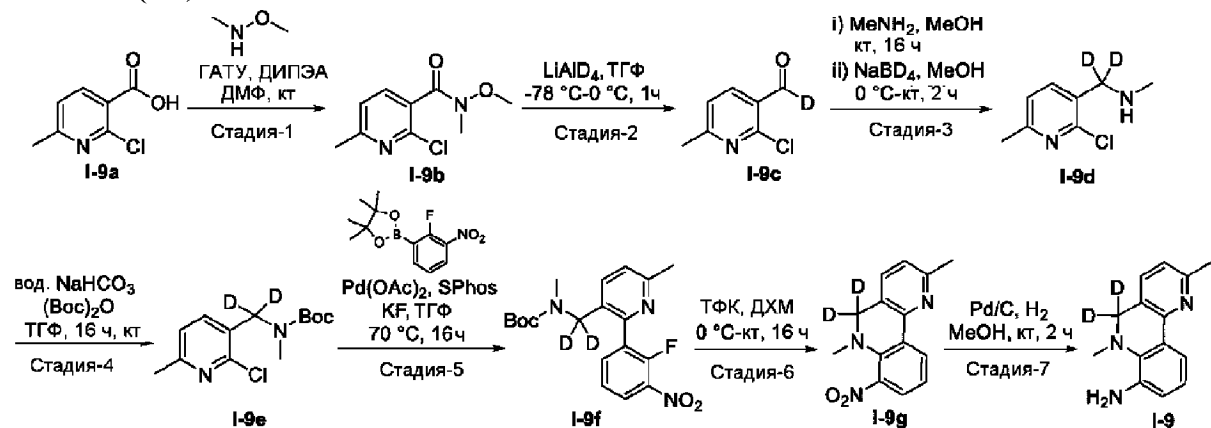
[00317] **Стадия-5: трет-бутил ((5-фтор-2-(2-фтор-3-нитрофенил)пиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-8f):** I-8f (1,0 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-3) с применением **I-8e** (0,9 г, 3,25 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,3 г, 4,88 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 382,1 [M+H]⁺.

[00318] **Стадия-6: 3-фтор-6-метил-7-нитро-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5,5-d2 (I-8g):** I-8g (0,75 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-4) с применением **I-8f** (1,3 г, 3,41 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 262,1 [M+H]⁺.

[00319] **Стадия-7: 3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амин (I-8):** I-8 (0,8 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-7** (стадия-7) с применением **I-8g** (1,1 г, 4,21 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) *m/z*;

232,2 [M+H]⁺.

Пример 9: Получение 2,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амина (I-9):



[00320] **Стадия-1: 2-хлор-N-метокси-N,6-диметилникотинамид (I-9b):** I-9b (2,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-1) с применением I-9a (2,5 г, 14,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 215,1 [M+H]⁺.

[00321] **Стадия-2: 2-хлор-6-метилникотинальдегид-d (I-9c):** I-9c (5,8 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-2) с применением I-9b (5,0 г, 29,1 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 157,0 [M+H]⁺.

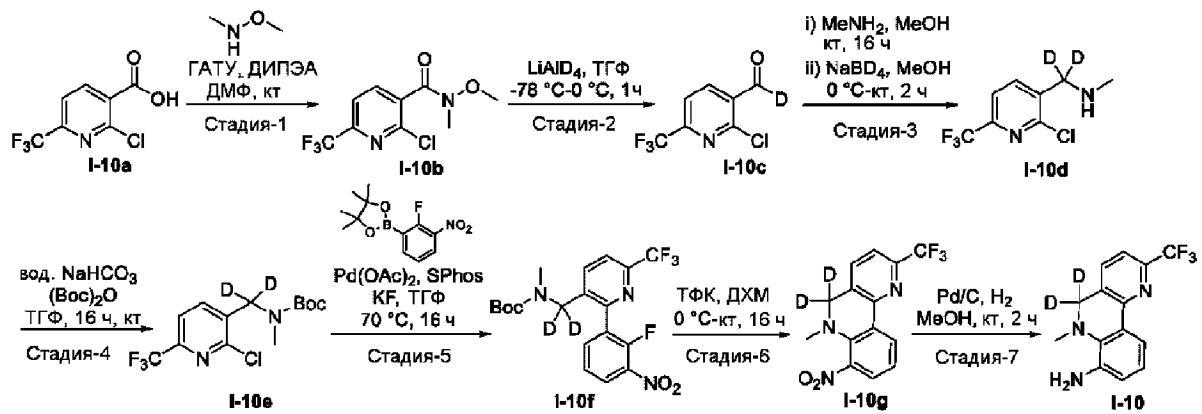
[00322] **Стадия-3-4: трет-бутил ((2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-9e):** I-9e (3,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-3-4) с применением I-9c (2,3 г, 14,7 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 273,1 [M+H]⁺.

[00323] **Стадия-5: трет-бутил ((2-(2-фтор-3-нитрофенил)-6-метилпиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-9f):** I-9f (2,8 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-3) с применением I-9e (3,5 г, 12,8 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,14 г, 19,2 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z; 378,2 [M+H]⁺.

[00324] **Стадия-6: 2,6-диметил-7-нитро-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридине-5,5-d2 (I-9g):** I-9g (1,5 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-4) с применением I-9f (2,8 г, 7,42 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 258,1 [M+H]⁺.

[00325] **Стадия-7: 2,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амин (I-9):** I-9 (0,49 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-7) с применением I-9g (0,6 г, 2,33 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 228,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,42 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=8,0 Гц, 1H); 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H); 6,91 (т, J=7,6 Гц, 1H); 6,99 (дд, J₁=1,6 Гц, J₂=7,6 Гц, 1H); 4,91 (с, 2H); 2,45 (с, 3H); 2,35 (с, 3H).

Пример 10: Получение 6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амина (I-10):



[00326] **Стадия-1: 2-хлор-N-метокси-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (I-10b):** I-10b (5,7 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-1) с применением I-10a (5,0 г, 22,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 269,1 $[M+H]^+$.

[00327] **Стадия-2: 2-хлор-6-(трифторметил)никотинальдегид-d (I-10c):** I-10c (3,2 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-2) с применением I-10b (5,7 г, 21,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 211,0 $[M+H]^+$.

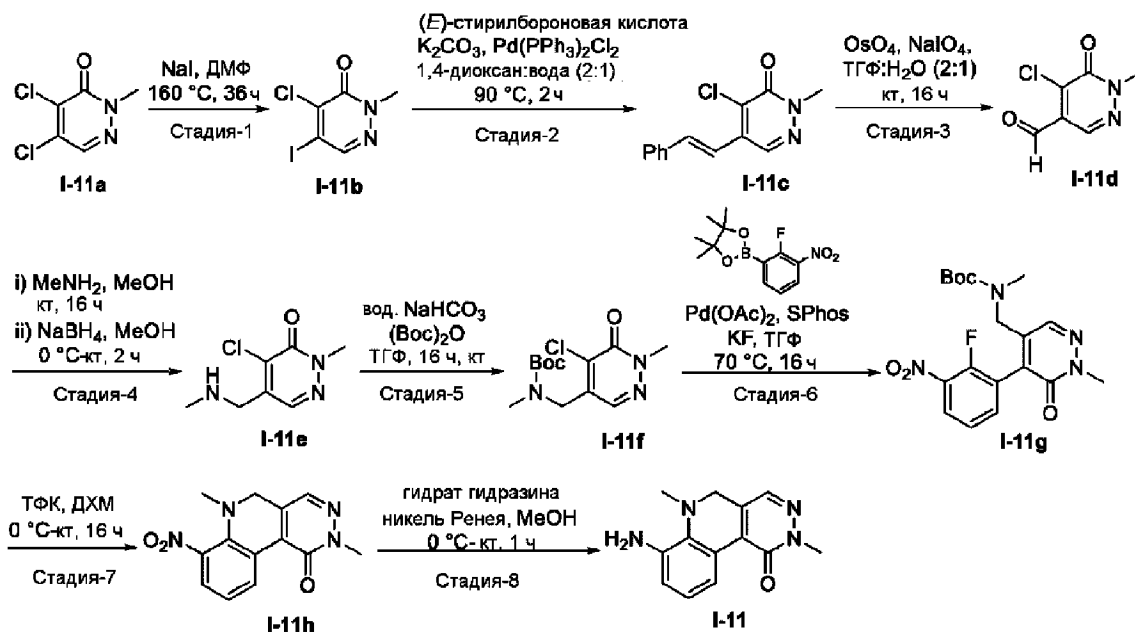
[00328] **Стадия-3-4: трет-бутил ((2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-10e):** I-10e (2,2 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-3-4) с применением I-10c (3,2 г, 15,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 327,1 $[M+H]^+$.

[00329] **Стадия-5: трет-бутил ((2-(2-фтор-3-нитрофенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил-d2)(метил)карбамат (I-10f):** I-10f (2,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-3) с применением I-10e (2,2 г, 6,73 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,7 г, 10,1 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 432,2 $[M+H]^+$.

[00330] **Стадия-6: 6-метил-7-нитро-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2 (I-10g):** I-10g (1,4 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-4) с применением I-10f (2,6 г, 6,03 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 312,1 $[M+H]^+$.

[00331] **Стадия-7: 6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-5,5-d2-7-амин (I-10):** I-10 (1,2 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-7) с применением I-10g (1,4 г, 4,63 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 282,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,99 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,45 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,00 (т, $J=7,6$ Гц, 1H); 6,81 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 5,04 (с, 2H); 2,37 (с, 3H).

Пример 11: Получение 7-амино-2,6-диметил-5,6-дигидропиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (I-11):



[00332] **Стадия-1: 4-хлор-5-йод-2-метилпиридазин-3(2H)-он (I-11b):** К перемешиваемому раствору **I-11a** (36,0 г, 201,0 ммоль) в ДМФ (360 мл) добавляют йодид натрия (90,4 г, 603,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию затем перемешивают при 160 °C в течение 36 ч. После завершения, ее охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют ледяную воду (700 мл). Экстракцию проводят с применением EtOAc (3×100 мл); объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяют в MeOH (170,0 мл) при 65 °C и затем туда добавляют воду (340 мл) при непрерывном перемешивании. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют, промывают водой (200 мл) и сушат. Его затем перемешивают в н-пентане (100 мл), фильтруют и сушат с получением желаемого соединения 4-хлор-5-йод-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она **I-11b** (11,6 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 271,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (с, 1H); 3,78 (с, 3H).

[00333] **Стадия-2: (E)-4-хлор-2-метил-5-стирилпиридазин-3(2H)-он (I-11c):** К перемешиваемому раствору **I-11b** (11,6 г, 35,6 ммоль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) и воде (50,0 мл) добавляют (E)-стирилбороновую кислоту (5,3 г, 35,6 ммоль) и карбонат калия (7,38 г, 53,4 ммоль). Газ аргон продувают через него в течение 10 мин. Затем туда добавляют PdCl₂(PPh₃)₂ (1,0 г, 1,42 ммоль) и реакцию перемешивают при 90 °C в течение 2 ч в герметично закрытой пробирке. После завершения потребления исходного материала, ее охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc (300 мл). Органический слой промывают водой (80 мл), насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ДХМ (50 мл), н-пентаном (80 мл) и сушат при пониженном давлении с получением (E)-4-хлор-2-метил-5-стирилпиридазин-3(2H)-она **I-11c** (7,0 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) *m/z*; 247,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

8,05 (с, 1H); 7,59-7,58 (м, 2H); 7,42-7,38 (м, 3H); 7,29 (с, 2H); 3,84 (с, 3H).

[00334] **Стадия-3: 5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-карбальдегид (I-11d):** К перемешиваемому раствору **I-11c** (7,0 г, 28,4 ммоль) в ТГФ (70,0 мл) и воде (35,0 мл) добавляют тетроксид осмия (2,5% масс. в н-бутаноле) (14,4 мл, 1,42 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 30 мин. Затем туда порциями добавляют NaIO_4 (12,1 г, 56,8 ммоль) и реакцию перемешивают в течение еще 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, туда добавляют воду (60 мл) и экстракцию проводят с применением EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-2% MeOH в ДХМ) с получением желаемого соединения 5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-карбальдегида **I-11d** (2,5 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,43 (с, 1H); 8,08 (с, 1H); 3,90 (с, 3H).

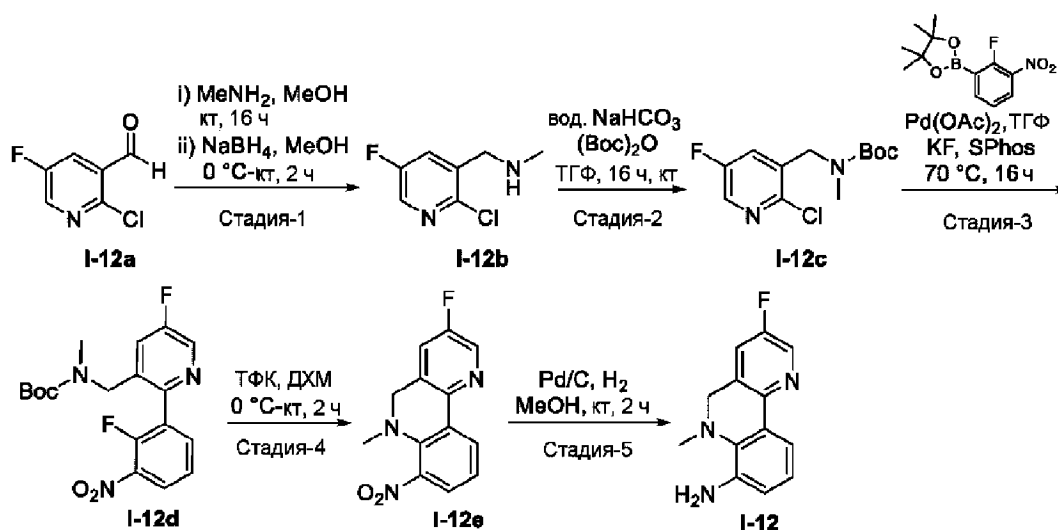
[00335] **Стадия-4-5: трет-бутил ((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)метил)(метил)карбамат (I-11f):** **I-11f** (2,0 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-7** (стадия-3-4) с применением **I-11d** (4,0 г, 23,2 ммоль) в качестве исходного материала и NaBH_4 (1,71 г, 46,4 ммоль) в качестве восстанавливающего агента. ЖХМС (ЭР) m/z ; 288,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00336] **Стадия-6: трет-бутил ((5-(2-фтор-3-нитрофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)метил)(метил)карбамат (I-11g):** **I-11g** (2,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-3) с применением **I-11f** (1,5 г, 5,21 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,10 г, 7,82 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00337] **Стадия-7: 2,6-диметил-7-нитро-5,6-дигидропиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (I-11i):** **I-11h** (1,4 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-4) с применением **I-11h** (2,3 г, 5,86 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 273,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00338] **Стадия-8: 7-амино-2,6-диметил-5,6-дигидропиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (I-11):** **I-11** (0,65 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **I-3** (стадия-5) с применением **I-11h** (1,3 г, 4,77 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z ; 243,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,68 (с, 1H); 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 6,83 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 4,06 (с, 2H); 3,97 (с, 2H); 3,89 (с, 3H); 2,49 (с, 3H).

Пример 12: 3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-амин (I-12):



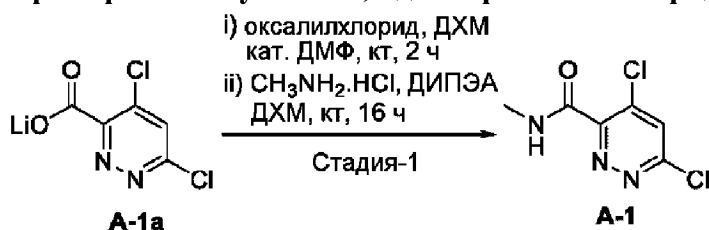
[00339] Стадия-1-2: трет-бутил ((2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил)(метил)карбамат (I-12c): I-12c (3,5 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-3-4) с применением I-12a (4,5 г, 28,2 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 275,1 [M+H]⁺.

[00340] Стадия-3: трет-бутил ((5-фтор-2-(2-фтор-3-нитрофенил)пиридин-3-ил)метил)(метил)карбамат (I-12d): I-12d (1,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-3) с применением I-12c (3,5 г, 12,7 ммоль) и 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,42 г, 16,6 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z; 380,1 [M+H]⁺.

[00341] Стадия-4: 3-фтор-6-метил-7-нитро-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин (I-12e): I-12e (0,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-3 (стадия-4) с применением I-12d (1,6 г, 4,22 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 260,1 [M+H]⁺.

[00342] Стадия-5: 3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-амин (I-12): I-12 (0,3 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза I-7 (стадия-7) с применением I-12e (0,6 г, 2,31 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z; 230,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H); 7,68 (дд, J₁=2,8 Гц, J₂=8,4 Гц, 1H); 7,37 (дд, J₁=2,4 Гц, J₂=8,0 Гц, 1H); 6,93 (т, J=7,6 Гц, 1H); 6,71 (дд, J₁=2,8 Гц, J₂=8,0 Гц, 1H); 4,97 (с, 2H); 4,14 (с, 2H); 2,36 (с, 3H).

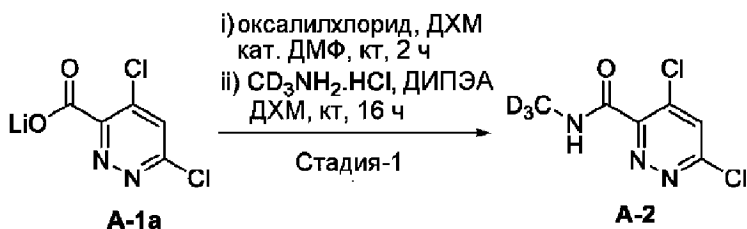
Пример 13: Получение 4,6-дихлор-N-метилпиридазин-3-карбоксамид (A-1):



[00343] К перемешиваемому раствору A-1a (10,0 г, 50,3 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) добавляют каталитическое количество ДМФ (2-3 капли) и оксалилхлорид (9,11 мл, 101,0 ммоль) по каплям при 0 °C. Реакционную смесь затем оставляют нагреваться до

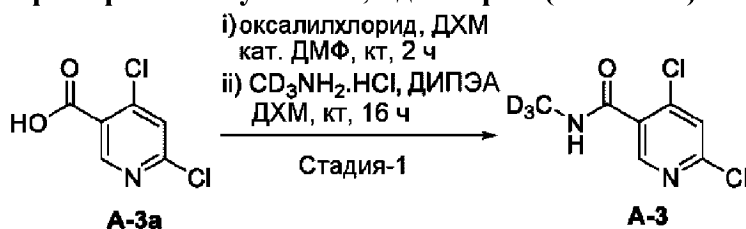
комнатной температуры в течение 2 ч. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток сушат. Его затем растворяют в безводном ДХМ (50 мл) и добавляют к перемешиваемому раствору гидрохлорида метиламина (5,09 г, 75,4 ммоль) и ДИПЭА (13,2 мл, 75,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем туда добавляют воду (50 мл) и органический слой отделяют. Ее затем промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-40% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 4,6-дихлор-N-метилпиридазин-3-карбоксамида **A-1** (3,2 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 206,0 [M+H]⁺.

Пример 14: Получение 4,6-дихлор-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (A-2):



[00344] К перемешиваемому раствору **A-1a** (5,0 г, 25,1 ммоль) в безводном ДХМ (40 мл) добавляют каталитическое количество ДМФ (2-3 капли) и оксалилхлорид (4,6 мл, 50,3 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь затем оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. После завершения, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток сушат. Его затем растворяют в безводном ДХМ (25 мл) и добавляют к перемешиваемому раствору гидрохлорида метан-d₃-амина (2,13 г, 30,2 ммоль) и ДИПЭА (13,2 мл, 75,4 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем туда добавляют (50 мл) и органический слой отделяют. Его затем промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-40% EtOAc в гексане) с получением желаемого соединения 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид **A-2** (2,6 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 209,0 [M+H]⁺.

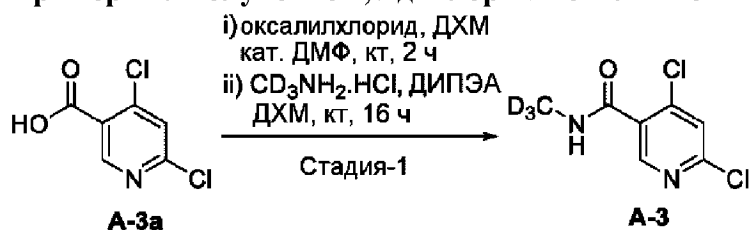
Пример 15: Получение 4,6-дихлор-N-(метил-d3)никотинамида (A-3):



[00345] **A-3** (2,6 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **A-2** с

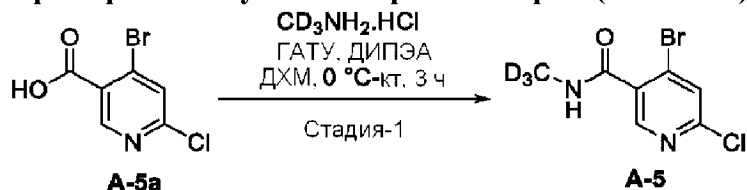
применением **A-3a** (3 г) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z 208,0 $[M+H]^+$.

Пример 16: Получение 4,6-дихлор-N-метилникотинамида (A-4):



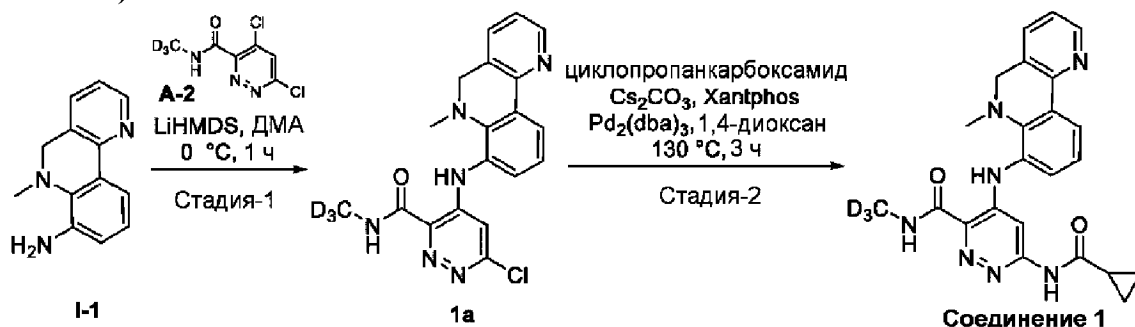
[00346] **A-4** (2,5 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза **A-1** с применением **A-3a** (3 г) в качестве исходного материала. ЖХМС (ЭР) m/z , 204,9 $[M+H]^+$.

Пример 17: Получение 4-бром-6-хлор-N-(метил-d3)никотинамида (A-5):



[00347] К перемешиваемому раствору **A-5a** (4,75 г, 20,1 ммоль), гидрохлорида метан-d3-амин (1,7 г, 24,1 ммоль) и ДИПЭА (10,4 мл, 60,3 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют ГАТУ (11,5 г, 30,1 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, туда добавляют воду (50 мл) и экстрагируют ДХМ (75 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают Combi-Flash (с применением градиентного элюирования 0-20% EtOAc в гептане) с получением желаемого соединения 4-бром-6-хлор-N-(метил-d3)никотинамида **A-7** (3,1 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z ; 252,0 $[M+H]^+$.

Пример 18: Получение 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (Соединение 1)

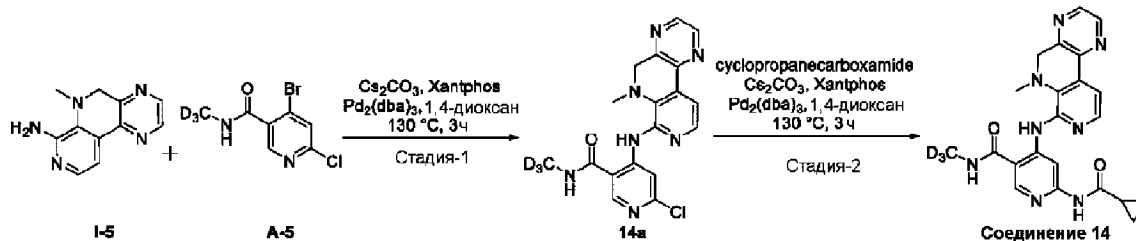


[00348] **Стадия-1:** **6-хлор-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (1a):** К перемешиваемому раствору **I-1** (0,35 г, 1,66 ммоль) и **A-2** (0,74 г, 2,48 ммоль) в безводном ДМА (10,0 мл) добавляют 1М раствор $LiHMDS$ (в ТГФ) (6,63 мл, 6,63 ммоль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь затем оставляют перемешиваться при той же температуре в

течение 1 ч, отслеживая прогресс реакции с помощью ТСХ. После завершения, ее гасят добавлением воды (20 мл) и экстракцию проводят с применением 10% MeOH в ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-5% MeOH в ДХМ) с получением желаемого соединения 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида **1a** (0,27 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 384,2 [M+H]⁺.

[00349] **Стадия-2: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (Соединение 1):** Газ аргон продувают через перемешиваемую суспензию 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида **1a** (0,27 г, 0,703 ммоль), циклопропанкарбоксамида (0,078 г, 0,914 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,46 г, 1,41 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) в течение 15 мин. Затем туда добавляют [5-(дифенилфосфанил)-9,9-диметил-9Н-ксантен-4-ил]дифенилфосфан (0,041 г, 0,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,064 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 130°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. После завершения, ее охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Ее промывают EtOAc (50 мл x 2) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают Combi-Flash (с использованием градиентного элюирования 0-5% MeOH в ДХМ) с получением желаемого соединения 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида **1** (0,15 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) m/z; 433,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,27 (с, 1H); 10,86 (с, 1H); 9,07 (с, 1H); 8,56 (д, J=3,2 Гц, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,72 (д, J=6,8 Гц, 1H); 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,36-7,33 (м, 1H); 7,24 (кажущийся т, J=7,6 Гц, 1H); 4,24 (с, 2H); 2,44 (с, 3H); 2,10-2,00 (м, 1H); 0,82-0,72 (м, 4H).

Пример 19: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид (Соединение 14):



[00350] **Стадия-1: 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид (11a):** 14a (0,15 г) синтезируют по методике, описанной для синтеза соединения **1** (стадия-2) с применением **I-5** (0,203 г, 0,95 ммоль) и **A-5** (0,2 г, 0,792 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z; 385,1 [M+H]⁺.

[00351] Стадия-2: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамид (Соединение 14): Соединение 14 (51 мг) синтезируют по методике, описанной для синтеза соединения 1 (стадия-2) с применением 14а (0,18 г, 0,468 ммоль) и циклопропанкарбоксамидо (0,06 г, 0,702 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХМС (ЭР) m/z ; 434,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,68 (с, 1H); 10,67 (с, 1H); 9,49 (с, 1H); 8,63 (дд, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 2H); 8,55 (с, 1H); 8,51 (с, 1H); 8,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 4,37 (с, 2H); 2,55 (с, 3H); 1,97-1,95 (м, 1H); 0,77-0,73 (м, 4H).

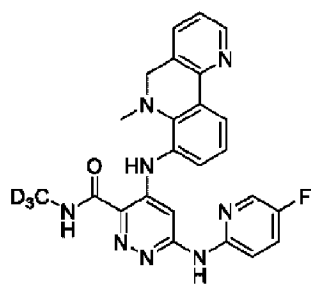
[00352] Следующие соединения синтезируют по методикам, описанным в предыдущих примерах, с применением подходящих промежуточных соединений. Для конечного сочетания Бухвальда, используют соответствующие партнеры по аминному сочетанию (например, 2-амино-5-фторпиридин или 2-амино-4,6-диметилпиридин) или партнер по амидному сочетанию (например, циклопропанкарбоксамид), в зависимости от ситуации.

Соедине
ние №

Структура

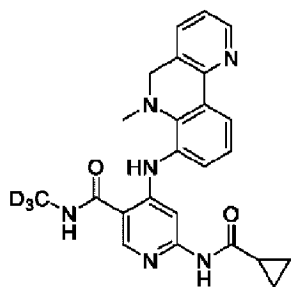
Аналитические данные

2



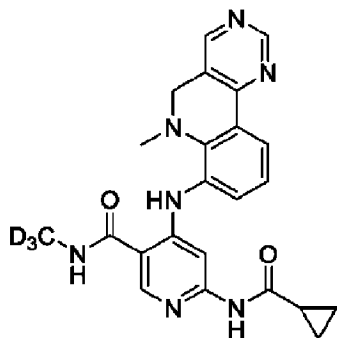
ЖХМС (ЭР) m/z ; 460,2 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H); 10,18 (с, 1H); 9,05 (с, 1H); 8,57 (д, $J=3,2$ Гц, 1H); 8,17 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 8,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,76-7,66 (м, 3H); 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,38-7,30 (м, 2H); 4,26 (с, 2H); 2,48 (с, 3H).

3



ЖХМС (ЭР) m/z ; 430,2 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H); 10,52 (с, 1H); 8,58 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=4,8$ Гц, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,96 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,74 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,43 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,38-7,34 (м, 1H); 7,23 (кажущийся т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,26 (с, 2H); 2,46 (с, 3H); 2,01-1,96 (м, 1H); 0,80-0,74 (м, 4H).

4



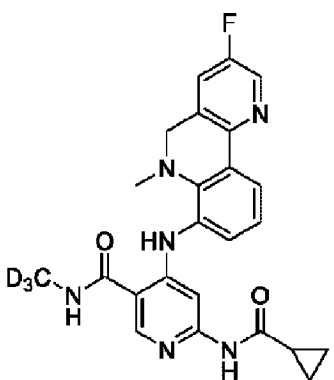
ЖХМС (ЭР) m/z ; 433,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (с, 1H); 10,54 (с, 1H); 9,16 (с, 1H); 8,73 (с, 1H); 8,56 (с, 1H); 8,51 (с, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,98 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,55 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,28 (кажущийся т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,32 (с, 2H); 2,44 (с, 3H); 2,01-1,95 (м, 1H); 0,80-0,77 (м, 4H).

Соедине
ние №

Структура

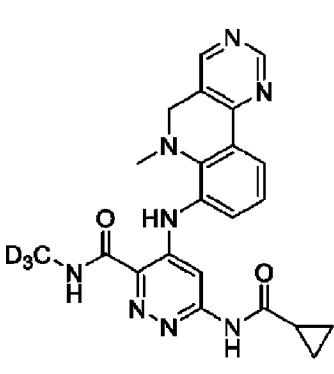
Аналитические данные

5



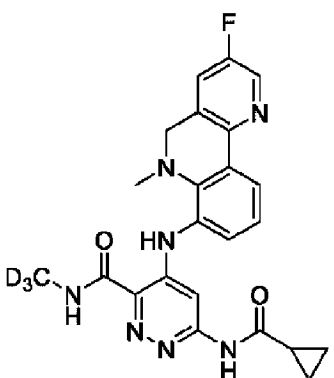
ЖХМС (ЭР) m/z ; 450,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H); 10,52 (с, 1H); 8,57 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,90 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,74 (дд, $J_1=2,8$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H); 7,43 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,24 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,28 (с, 2H); 2,46 (с, 3H); 2,00-1,96 (м, 1H); 0,78-0,76 (м, 4H).

6



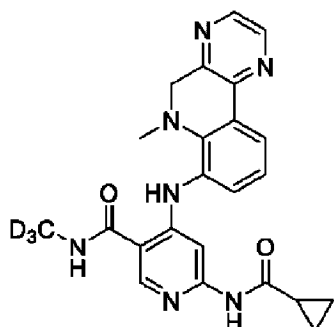
ЖХМС (ЭР) m/z ; 434,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,30 (с, 1H); 10,88 (с, 1H); 9,16 (с, 1H); 9,10 (с, 1H); 8,74 (с, 1H); 8,16 (с, 1H); 8,07 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,58 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,31 (кажущийся т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,33 (с, 2H); 2,44 (с, 3H); 2,11-2,07 (м, 1H); 0,84-0,80 (м, 4H).

7



ЖХМС (ЭР) m/z ; 451,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,28 (с, 1H); 10,88 (с, 1H); 9,08 (с, 1H); 8,58 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,00 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,74 (дд, $J_1=2,8$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H); 7,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,29 (с, 2H); 2,47 (с, 3H); 2,11-2,05 (м, 1H); 0,83-0,79 (м, 4H).

8



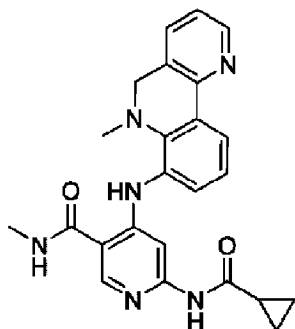
ЖХМС (ЭР) m/z ; 433,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (с, 1H); 10,59 (с, 1H); 8,64 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,58-8,56 (м, 2H); 8,51 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 1H); 4,37 (с, 2H); 2,55 (с, 3H); 2,00-1,95 (м, 1H); 0,78-0,76 (м, 4H).

Соедине
ние №

Структура

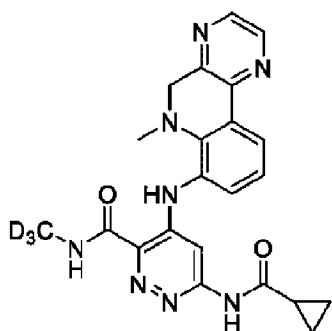
Аналитические данные

15



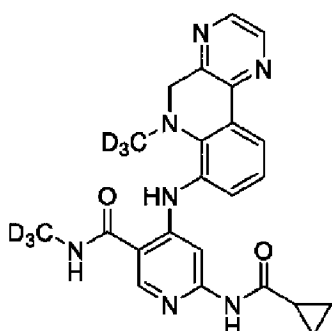
ЖХМС (ЭР) m/z ; 429,3 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (с, 1H); 10,50 (с, 1H); 8,56 (д, $J=1,2$ Гц, 2H); 8,47 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,93 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,71 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,36-7,32 (м, 1H); 7,20 (кажущийся т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,23 (с, 2H); 2,78 (д, $J=4,4$ Гц, 3H); 2,43 (с, 3H); 1,97-1,91 (м, 1H); 0,76-0,70 (м, 4H).

16



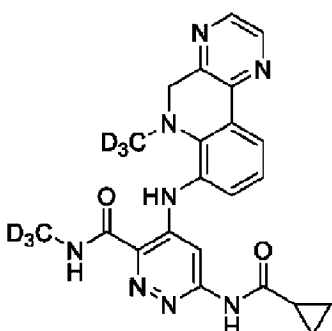
ЖХМС (ЭР) m/z ; 434,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,31 (с, 1H); 10,93 (с, 1H); 9,11 (с, 1H); 8,64 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,58 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,01 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,53 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,32 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,38 (с, 2H); 2,55 (с, 3H); 2,11-2,06 (м, 1H); 0,84-0,80 (м, 4H).

17



ЖХМС (ЭР) m/z ; 436,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (с, 1H); 10,58 (с, 1H); 8,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,57 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,51 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,93 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,52 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 1H); 4,37 (с, 2H); 2,02-1,97 (м, 1H); 0,80-0,75 (м, 4H).

18



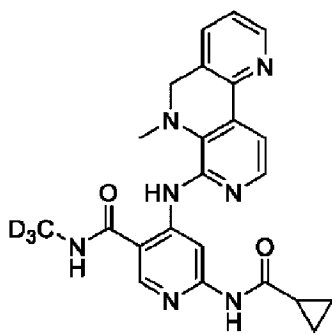
ЖХМС (ЭР) m/z ; 437,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,30 (с, 1H); 10,91 (с, 1H); 9,10 (с, 1H); 8,62 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); 8,18 (с, 1H); 7,98 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,52 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,36 (с, 2H); 2,10-2,02 (м, 1H); 0,82-0,76 (м, 4H).

Соедине
ние №

Структура

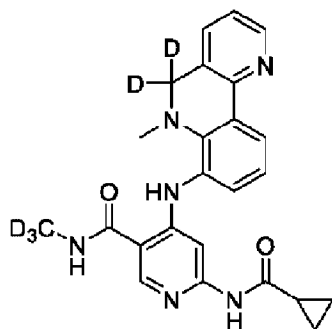
Аналитические данные

19



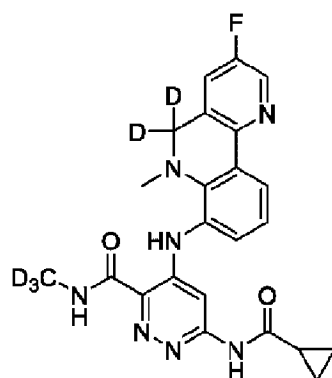
ЖХМС (ЭР) m/z ; 433,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,64 (с, 1H); 10,71 (с, 1H); 9,53 (с, 1H); 8,62 (д, $J=4,8$ Гц, 1H); 8,60 (с, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H); 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,67 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,48-7,44 (м, 1H); 4,31 (с, 2H); 2,51 (с, 3H); 2,03-1,97 (м, 1H); 0,82-0,76 (м, 4H).

20



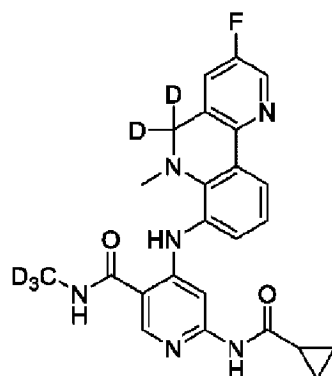
ЖХМС (ЭР) m/z ; 434,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H); 10,52 (с, 1H); 8,58 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=4,8$ Гц, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,96 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,74 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,43 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,38-7,34 (м, 1H); 7,23 (т, $J=7,6$ Гц, 1H); 2,50 (с, 3H); 2,01-1,93 (м, 1H); 0,78-0,74 (м, 4H).

21



ЖХМС (ЭР) m/z ; 453,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,28 (с, 1H); 10,89 (с, 1H); 9,09 (с, 1H); 8,58 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,00 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,75 (дд, $J_1=2,8$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H); 7,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 2,47 (с, 3H); 2,11-2,07 (м, 1H); 0,83-0,79 (м, 4H).

22



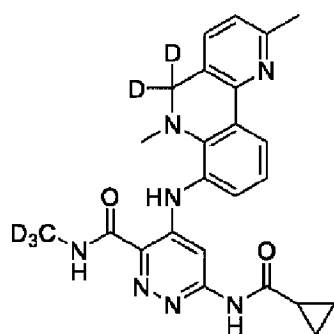
ЖХМС (ЭР) m/z ; 452,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H); 10,53 (с, 1H); 8,57 (д, $J=2,8$ Гц, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,91 (д, $J=7,2$ Гц, 1H); 7,74 (дд, $J_1=2,8$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H); 7,43 (д, $J=6,8$ Гц, 1H); 7,24 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 2,46 (с, 3H); 2,01-1,97 (м, 1H); 0,79-0,76 (м, 4H).

Соедине
ние №

Структура

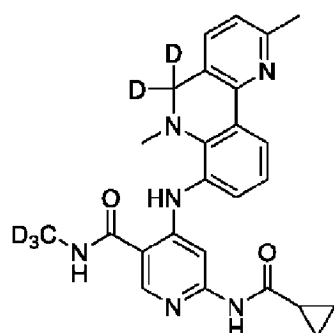
Аналитические данные

23



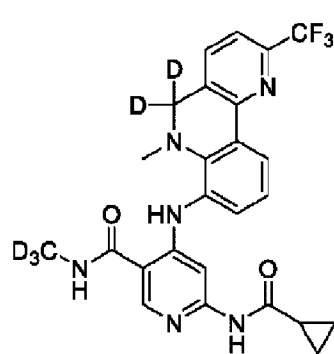
ЖХМС (ЭР) m/z ; 449,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,27 (с, 1H); 10,88 (с, 1H); 9,08 (с, 1H); 8,21 (с, 1H); 8,03 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H); 7,27-7,22 (м, 2H); 2,55 (с, 3H); 2,45 (с, 3H); 2,10-2,06 (м, 1H); 0,83-0,79 (м, 4H).

24



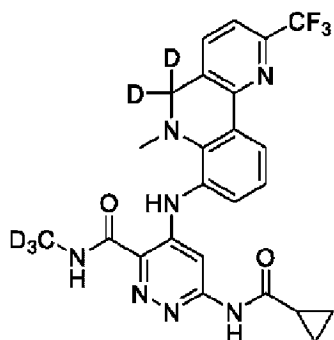
ЖХМС (ЭР) m/z ; 448,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (с, 1H); 10,53 (с, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,49 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,94 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,24-7,20 (м, 2H); 2,54 (с, 3H); 2,45 (с, 3H); 2,01-1,97 (м, 1H); 0,80-0,75 (м, 4H).

25



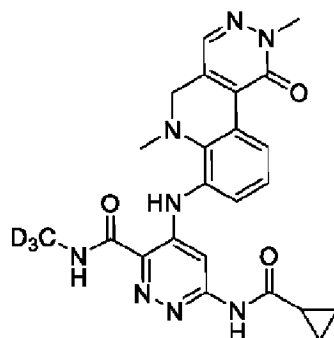
ЖХМС (ЭР) m/z ; 502,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (с, 1H); 10,56 (с, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,51 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 8,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,95 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H); 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 2,51 (с, 3H); 2,01-1,95 (м, 1H); 0,80-0,72 (м, 4H).

26



ЖХМС (ЭР) m/z ; 503,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,30 (с, 1H); 10,90 (с, 1H); 9,10 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,02-7,98 (м, 2H); 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,29 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 2,47 (с, 3H); 2,10-2,02 (м, 1H); 0,82-0,78 (м, 4H).

27



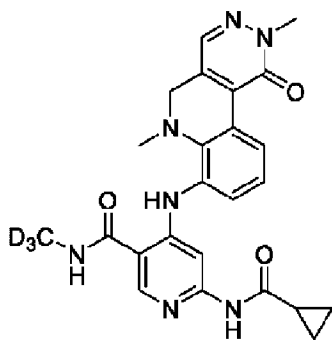
ЖХМС (ЭР) m/z ; 464,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,30 (с, 1H); 10,85 (с, 1H); 9,10 (с, 1H); 8,62 (дд, $J_1=0,8$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H); 8,17 (с, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,47 (д, $J=7,2$ Гц, 1H); 7,25 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,11 (с, 2H); 3,77 (с, 3H); 2,45 (с, 3H); 2,09-2,07 (м, 1H); 0,83-0,79 (м, 4H).

Соедине
ние №

Структура

Аналитические данные

28



ЖХМС (ЭР) m/z ; 463,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H); 10,49 (с, 1H); 8,56-8,52 (м, 2H); 8,49 (с, 1H); 8,06 (с, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H); 7,20 (т, $J=8,0$ Гц, 1H); 4,10 (с, 2H); 3,77 (с, 3H); 2,46 (с, 3H); 2,01-1,95 (м, 1H); 0,80-0,74 (м, 4H).

Пример А-1: Пероральная таблетка

[00353] Таблетку готовят путем смешивания 20-50% масс. соединения Формулы (А1) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% масс. микрокристаллической целлюлозы, 1-10% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% масс. стеарата магния или других подходящих эксципиентов. Таблетки готовят методом прямого прессования. Общий вес прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

Пример А-2: Крем для местного применения

[00354] Крем для местного применения (или мазь, гель, масло или подобные) готовят путем смешивания соединения Формулы (А1) с нетоксичным носителем, таким как масляно-водная эмульсия, необязательно разбавляют дополнительными буферными агентами, стабилизирующими агентами, ароматизаторами, эмульгаторами, маслами, спиртами или другими эксципиентами. Крем для целей настоящего описания включает композиции для местного применения различной вязкости (например, лосьоны, мази, пасты, гели, настойки и подобные).

Пример А-3: Глазные капли

[00355] Глазные капли, содержащие соединение Формулы (А1), готовят путем растворения соответствующего количества соединения в воде или забуференном растворе (например, забуференном по солености и/или рН) и необязательно разбавляют дополнительными эксципиентами или носителями. Глазные капли могут быть дополнительно соединены со стабилизаторами, полимерами замедленного высвобождения или другими разбавителями для усиления терапевтического эффекта или продолжительности действия в месте лечения (например, тканях глаза или окружающих областях). Вязкие жидкости и гели также входят в определение глазных капель.

Пример А-4: Дозированный аэрозольный ингалятор (MDI)

[00356] Соединение формулы (А1) растворяют в жидком или сжиженном пропелленте, необязательно в комбинации со стабилизирующими или ароматизирующими эксципиентами, для введения посредством аэрозольного распыления в отмеренной дозе в легкие или дыхательные пути пациента. Аэрозоль необязательно может быть дополнительно объединен с бронходилататором, кортикостероидом или их комбинацией.

MDI для использования с соединением Формулы (A1) можно вводить самостоятельно или в случае критического воспаления легких, опосредованного хозяином, требующего искусственной вентиляции легких (например, респираторного воспаления, связанного с Covid-19), ингаляционный препарат можно вводить через трахеальную интубацию, носоглоточную катетеризацию или аналогичные устройства в соответствии с передовыми процедурами восстановления проходимости дыхательных путей.

Пример В-1: Анализы по гену-репортеру HEK-Blue™ IL-23 и IFN α / β для определения профиля ингибирования псевдокиназы TYK2 (JH2)

[00357] Клетки HEK-Blue™ IL-23 и IFN α / β со стабильно интегрированным цитокиновым рецептором и STAT3 или STAT1 экспрессируют STAT-индуцируемый ген-репортер секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) при стимуляции цитокинами. Эти клетки помещают в DMEM (Gibco), содержащую 10% инактивированную нагреванием FBS (Gibco) и 100 ед/мл PenStrep (Gibco) при 37°C в условиях 5% CO₂ в течение 20-22 часов. Затем клетки предварительно обрабатывают серийно разведенными тестируемыми соединениями в течение 60 минут перед стимуляцией либо 10 нг/мл рекомбинантного IL-23 человека (Miltenyl Biotech), либо 1 нг/мл рекомбинантного IFN α человека (InvivoGen) в течение 22-24 часов для IL-23 или 16-18 ч для IFN α . Индукцию SEAP измеряют с применением раствора QUANTI Blue™ (InvivoGen) в соответствии с инструкциями производителя. Данные по ингибированию рассчитывают путем сравнения с контрольными лунками без ингибитора для 0% ингибирования и с не стимулированными контрольными лунками для 100% ингибирования. Кривые «доза-эффект» строят для определения концентрации, необходимой для ингибирования 50% клеточного ответа (IC₅₀), по данным анализа методом нелинейной регрессии.

[00358] В таблице В-1 представлена ингибирующая активность TYK2 иллюстративных соединений, где А означает IC₅₀ <30 нМ; В означает IC₅₀ от 30 до 300 нМ; С означает IC₅₀ от 300 до 1000 нМ; D означает IC₅₀ >1000 нМ; н/д означает отсутствие наблюдаемой активности при 1000 нМ; и н.о. значит не определено.

Таблица В-1: Типовая активность ингибирования TYK2

Соединение №	IL23	IFN α
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	B
8	A	A

14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	B
22	A	B
23	A	A
24	A	B
25	B	C
26	C	D
27	A	A
28	A	A
34	A	A
35	A	A
36	A	A
37	A	н.о.
38	A	н.о.

Пример В-2: Анализ селективности на основе HTRF:

[00359] Способность соединений ингибировать активность JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 измеряют с использованием рекомбинантного очищенного His- или GST-меченного каталитического домена для каждого фермента (JAK1, JAK2 и TYK2 получают собственными силами; JAK3 покупают у Santa biosciences, кат. № 08-046) в биохимическом анализе в формате HTRF. В реакциях используют коммерческий пептидный субстрат от Cisbio (кат. № 62TK0PEC). Основной протокол анализа следующий: сначала 2,5 мкл разведенных соединений (4х) в ДМСО распределяют в 384-луночный планшет Optiplate. Далее добавляют 2,5 мкл фермента (конечные концентрации для ферментов следующие: TYK2-700 нг/мл, JAK1-80,6 нг/мл, JAK2-2,1 нг/мл и JAK3-171,8 нг/мл) и инкубируют при КТ в течение 5-20 мин. Наконец, 5 мкл смеси 2X АТР [конечная концентрация 20 мкМ для TYK2, 21,43 мкМ для JAK1, 14,7 мкМ для JAK2 и 2,12 мкМ для JAK3] + 2X субстрата [конечная концентрация 217 нМ для TYK2, 454, 7 нМ для JAK1, 200 нМ для JAK2 и 257,4 нМ для JAK3] добавляют в 384-луночный Optiplate. Композиция буфера для киназного анализа, используемого в анализе, следующая: HEPES 50 мМ, ЭГТК 1 мМ, MgCl₂ 10 мМ, ДТТ 2 мМ, Tween-20 0,01% и вода. Затем планшеты

встряхивают и инкубируют при 26,5°C в течение 60 мин. В конце инкубации в анализ добавляют 10 мкл смеси 2X смеси для обнаружения [(EU3+Cryptate(1X) + Streptavidin-XL665 (конечная концентрация: 62,5 нМ) (набор HTRF KinEASE-ТК кат. № 62TK0PEC)). планшет встряхивают и инкубируют при 26,5°C в течение 60 мин. Затем планшеты считывают на приборе Perkin Elmer Envision на наличие сигнала HTRF (считывание при 665 нм/считывание при 615 нм). После нормализации к необработанным контролям, рассчитывают долю ингибирования HTRF при каждой концентрации соединения. График доли ингибирования в зависимости от логарифма концентрации соединения соответствует 4-параметрическому уравнению «доза-ответ» для расчета значений IC₅₀.

[00360] В Таблице В-2 представлены данные селективности иллюстративных соединений для семейства JAK (TYK2, JAK1, JAK2 и JAK3) в киназном домене (JH1), где А означает IC₅₀ <30 нМ; В означает IC₅₀ от 30 до 300 нМ; С означает IC₅₀ от 300 до 1000 нМ; D означает IC₅₀ >1000 нМ; и н/д означает отсутствие наблюдаемой активности при 1000 нМ.

Таблица В-2: Данные селективности к TYK2 на основе HTRF

Соед. №	TYK2-JH1	JAK1-JH1	JAK2-JH1	JAK3-JH1
1	D	D	D	D
2	D	D	D	D
3	D	D	D	D
4	D	C	D	D
5	D	D	D	D
6	D	C	D	D
7	D	D	D	D
8	D	D	D	D
16	D	D	D	D
17	D	D	D	D
18	D	D	D	D
27	D	D	D	D
28	D	D	D	D
34	D	D	D	D

Пример В-3: Анализ по гену-репортеру HEK-Blue™ IL-2 и IFN γ для определения селективности

[00361] Клетки-репортеры HEK-Blue™ IL-2 и IFN γ со стабильно интегрированным цитокиновым рецептором и STAT5 или STAT1 экспрессируют STAT-индуцируемый ген-репортер секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) при стимуляции цитокинами. Эти клетки помещают в DMEM (Gibco), содержащую 10% инактивированную нагреванием FBS (Gibco) и 100 ед/мл PenStrep (Gibco) при 37°C в

условиях 5% CO₂ в течение 20-22 часов. Затем клетки предварительно обрабатывают серийно разведенными тестируемыми соединениями в течение 60 минут перед стимуляцией либо 4 нг/мл рекомбинантного IL-2 человека (Miltenyl Biotech), либо 50 нг/мл рекомбинантного IFN γ человека (InvivoGen) в течение 24 часов. Индукцию SEAP измеряют с применением раствора QUANTI Blue™ (InvivoGen) в соответствии с инструкциями производителя. Данные по ингибированию рассчитывают путем сравнения с контрольными лунками без ингибитора для 0% ингибирования и с не стимулированными контрольными лунками для 100% ингибирования. Кривые «доза-эффект» строят для определения концентрации, необходимой для ингибирования 50% клеточного ответа (IC₅₀), по данным анализа методом нелинейной регрессии.

[00362] В Таблице В-3 представлены данные селективности (SEAP) иллюстративных соединений для IL-2 и IFN- γ , где А означает IC₅₀ <30 нМ; В означает IC₅₀ от 30 до 300 нМ; С означает IC₅₀ от 300 до 1000 нМ; D означает IC₅₀ >1000 нМ; и н/д означает отсутствие наблюдаемой активности при 1000 нМ.

Таблица В-3: Данные анализа селективности SEAP для IL-2 и IFN- γ

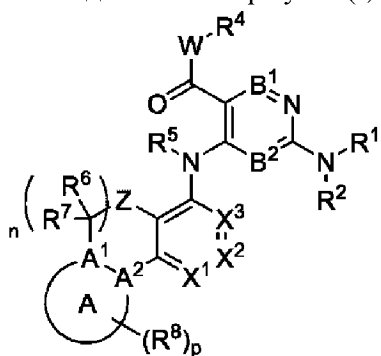
Соединение №	IL-2	IFN- γ
1	D	D
2	D	D
3	D	D
4	D	D
5	D	D
6	D	B
7	C	B
8	D	B
14	D	S
15	D	B
16	D	B
17	D	B
18	C	B
19	D	C
20	D	B
21	C	B
23	D	B
24	D	D
26	D	B
27	C	B
28	D	B

35	D	C
36	C	B
37	D	B
38	D	B

[00363] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, представлены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области техники, должны быть включены в суть и сферу действия этой заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

Кольцо А представляет собой незамещенное или замещенное 6-членное гетероциклическое кольцо, где A^1 и A^2 независимо представляют собой N или C, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 ;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$; где если R^8 присоединен к атому азота, то R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$; или два R^8 , присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием $=O$, $=S$ или $=NH$;

Z представляет собой $-NR^{10}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(=O)$ - или $-SO_2$ -;

R^{10} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 фторалкил, C_3-C_6 циклоалкил, или моноциклический гетероцикл;

X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой CR^{11} или N;

каждый R^{11} независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

B^1 представляет собой N или CR^{12a} ;

B^2 представляет собой N или CR^{12b} ;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил;

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

или две R^{13} группы на соседних атомах Кольца В, взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ или $-C(=O)OR^{14}$;

R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл;

R^{15} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил;

или R^{14} и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

или R^1 и R^{15} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл;

W представляет собой $-NR^3-$ или $-O-$;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 фторалкил,

C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

или R^3 и R^4 взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл;

или R^3 и R^{12a} взятые вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероцикл;

R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или моноциклический гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

или один R^6 и один R^7 присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$ или C_3 - C_4 циклоалкил;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^{16} на одном и том же атоме N взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный N-содержащий гетероцикл; и

каждый R^{17} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

где каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный дейтероалкил, замещенный алкокси, замещенный фторалкокси, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C_1 - C_6 алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, $-CN$, $-CH_2CN$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-CH_2CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-CH_2N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-CH_2NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, $-CH_2NR^{18}SO_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-CH_2SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-CH_2S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-CH_2SO_2R^{19}$, $-SO_2N(R^{18})_2$ или $-CH_2SO_2N(R^{18})_2$;

каждый R^{18} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_2 - C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

или две R^{18} группы, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют N-содержащий гетероцикл;

каждый R^{19} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_2-C_6 гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

n равен 1, 2 или 3;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^5 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^5 представляет собой водород.

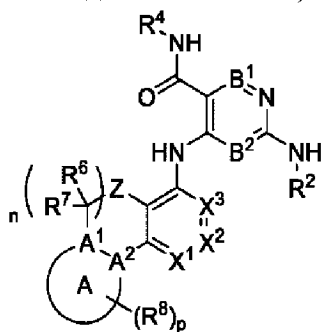
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что W представляет собой $-NR^3-$.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 дейтероалкил.

7. Соединение по п. 5 или п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^4 представляет собой водород, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 дейтероалкил.

9. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} ;

или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой N;

или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^{11} ;

или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой N;

или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} ;

или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой N;

или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^{11} .

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} ;

или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой N;

или X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^{11} ;

или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} .

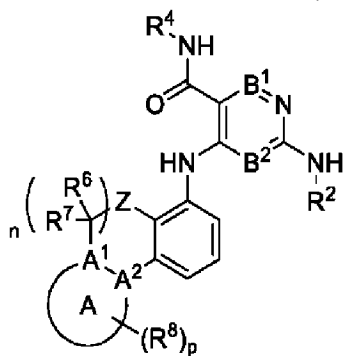
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

X^1 представляет собой CR^{11} , X^2 представляет собой CR^{11} и X^3 представляет собой CR^{11} .

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R^{11} независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, -CN, -OH, -OR¹⁷ или -N(R¹⁶)₂.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R^{11} независимо представляет собой водород или фтор.

15. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой замещенное или незамещенное 6-членное гетероарильное кольцо, где A^1 и A^2 независимо представляет собой N или C, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

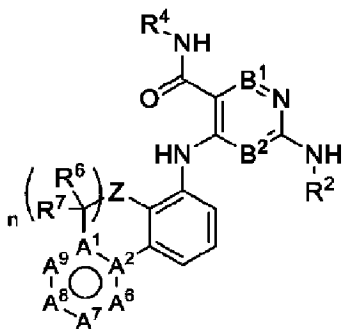
17. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой незамещенный или замещенный пиридин, незамещенный или замещенный пиридазин, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пиразин, незамещенный или замещенный триазин, или незамещенный или замещенный пиридон, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

18. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой незамещенный или замещенный пиридин, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пиразин, или незамещенный или замещенный пиридон, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

19. Соединение по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой незамещенный или замещенный пиридон; где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

20. Соединение по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой незамещенный или замещенный пиридин, или незамещенный или замещенный пиримидин, где если Кольцо А замещено, то Кольцо А замещено р случаями R^8 .

21. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (VI):



Формула (VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

(i) A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и A^6 , A^7 , A^8 и A^9 каждый независимо представляет собой CR^8 или N;

(ii) A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C; A^6 , A^7 и A^8 каждый независимо представляет собой CR^8 или N; и A^9 представляет собой $C(=O)$;

(iii) A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой N; A^6 представляет собой

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой N; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой CR^8 ; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой N.

23. Соединение по п. 21, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

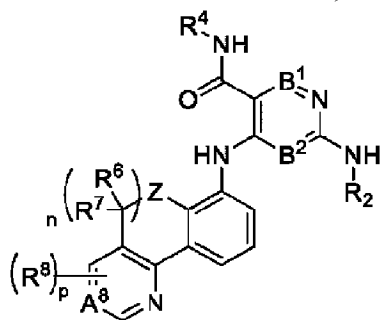
A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой N; и A^9 представляет собой CR^8 ;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой N; A^7 представляет собой CR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой N;

или A^1 представляет собой C; A^2 представляет собой C; A^6 представляет собой $C(=O)$; A^7 представляет собой NR^8 ; A^8 представляет собой CR^8 ; и A^9 представляет собой CR^8 .

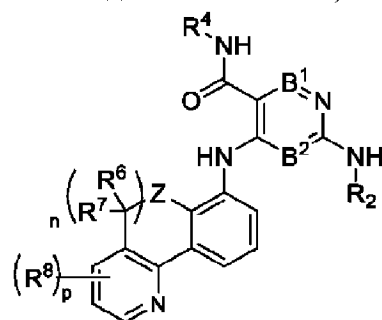
24. Соединение по п. 21, имеющее структуру Формулы (VIa)



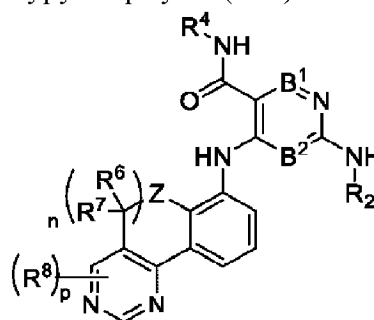
Формула (VIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что A^8 представляет собой CR^8 или N.

25. Соединение по п. 21, имеющее структуру Формулы (VIb) или Формулы (VIc)



Формула (VIb)



Формула (VIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 дейтероалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил,

замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ дейтероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶ или -C(=O)N(R¹⁶)₂.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R⁸ независимо представляет собой водород, -Cl, -F, метил, этил, изопропил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, циклопропил, оксетанил, азетидинил, -CN, -OH, -CO₂H или -CO₂CH₃; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, циклопропил, оксетанил, азетидинил, -CO₂H или -CO₂CH₃.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R⁸ независимо представляет собой водород, метил, -CD₃, -OH, -CH₂OH, -CF₃, оксетанил, -CN или -CO₂CH₃; где если R⁸ присоединен к атому азота, то R⁸ представляет собой водород, метил, -CD₃, -CH₂OH, оксетанил или -CO₂CH₃.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ дейтероалкил.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, дейтерий, F или метил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Z представляет собой -NR¹⁰-, -O- или -SO₂-.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Z представляет собой -NR¹⁰- или -O-.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Z представляет собой -NR¹⁰-.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ дейтероалкил или циклопропил.

35. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что Z представляет собой -O-.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R² представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или замещенный или незамещенный карбоцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R¹³.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль,

таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный бициклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл или замещенный или незамещенный бициклический гетероцикл, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический 6-членный гетероарил или замещенный или незамещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический 6-членный гетероарил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный фенил, замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиразинил или замещенный или незамещенный пиридазинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

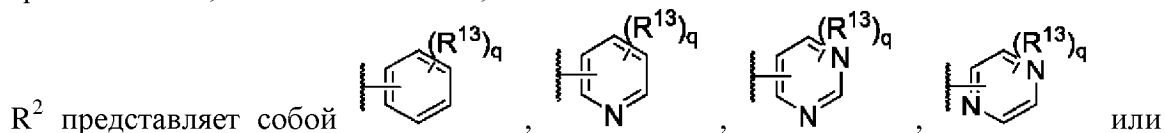
41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

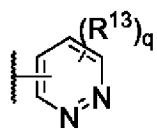
R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или замещенный или незамещенный пиримидинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

R^2 представляет собой Кольцо В, которое представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, где если Кольцо В замещено, то Кольцо В замещено q случаями R^{13} .

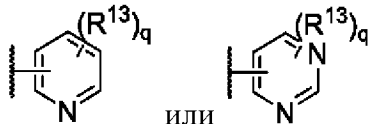
43. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:





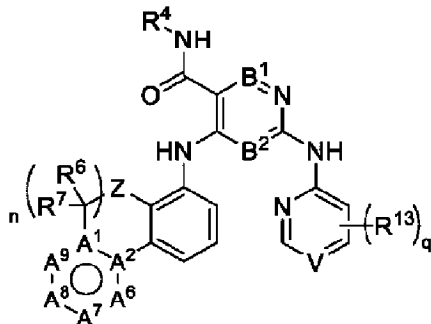
; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

44. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:



Кольцо В представляет собой или ; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

45. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (VIII):



Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

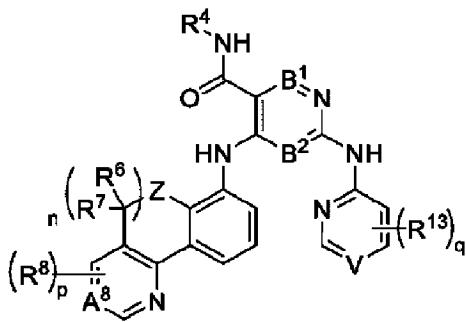
V представляет собой N, CH или CR¹³;

q представляет собой 1, 2, 3 или 4;

A¹ и A² каждый представляет собой C; и

A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ каждый независимо представляет собой CR⁸ или N.

46. Соединение по п. 45, имеющее структуру формулы (VIIIa)



Формула (VIIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где A⁸ представляет собой CR⁸ или N.

47. Соединение по любому из пп. 45-46 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что V представляет собой N.

48. Соединение по любому из пп. 45-46 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что V представляет собой CH или CR¹³.

49. Соединение по любому из пп. 1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R¹³ независимо представляет собой

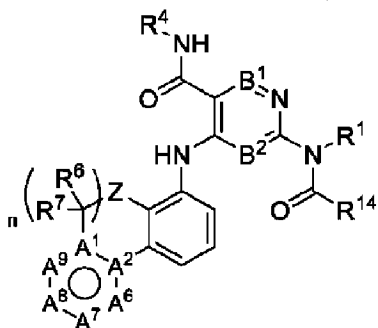
галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$.

50. Соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что каждый R^{13} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ или $-CF_3$.

51. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ или $-C(=O)OR^{14}$.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-C(=O)R^{14}$.

53. Соединение по п. 51, имеющее структуру Формулы (IX):



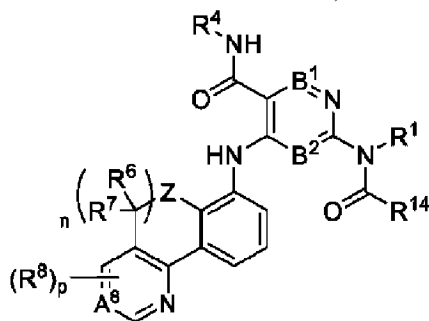
Формула (IX),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где:

A^1 и A^2 каждый представляет собой C; и

каждый из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 независимо представляет собой CR^8 или N.

54. Соединение по п. 53, имеющее структуру Формулы (IXa):



Формула (IXa),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где A^8 представляет собой CR^8 или N.

55. Соединение по любому из пп. 51-54 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_4 циклоалкил или замещенный или незамещенный 4-членный гетероциклоалкил; где замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил

замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой CR^{12b} ;
или B^1 представляет собой N ; и B^2 представляет собой CR^{12b} ;
или B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой N ;
или B^1 представляет собой N ; и B^2 представляет собой N .

57. Соединение по любому из пп. 1-56 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что:

B^1 представляет собой CR^{12a} , и B^2 представляет собой CR^{12b} ;
или B^1 представляет собой N ; и B^2 представляет собой CR^{12b} .

58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^{12a} и R^{12b} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-CN$.

59. Соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, отличающееся тем, что R^{12a} и R^{12b} каждый представляет собой водород.

60. Соединения, выбранные из:

- 1:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 2:** 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид; и
- 3:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;
- 4:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4- c]хинолин-7-ил)амино)никотинамида;
- 5:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)- N -(метил- d_3)никотинамида;
- 6:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4- c]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 7:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)- N -(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 8:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3- c]хинолин-7-ил)амино)никотинамида;
- 9:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[c][2,6]нафтиридин-7-ил)амино)- N -(метил- d_3)никотинамида;
- 10:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)- N -(метил- d_3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3- c]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;

- 11:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[с][2,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 12:** 4-((3-циано-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)никотинамида;
- 13:** 4-((3-циано-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 14:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с][1,7]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;
- 15:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;
- 16:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 17:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-(метил-d3)-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)никотинамида;
- 18:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-(метил-d3)-5,6-дигидропиразино[2,3-с]хинолин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 19:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6- [3,4-h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;
- 20:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)никотинамида;
- 21:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 22:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-фтор-6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)никотинамида;
- 23:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 24:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)-N-(метил-d3)никотинамида;
- 25:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)никотинамида;
- 26:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил-5,5-d2)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 27:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридазино[4,5-с]хинолин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;
- 28:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,6-диметил-1-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридазино[4,5-с]хинолин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)никотинамида;
- 29:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид;
- 30:** 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидропиразино[2,3-

с]хинолин-7-ил)амино)никотинамида;

31: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((10-фтор-5-метил-5,6-дигидрофенантридин-4-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;

32: (R)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид; и

33: (S)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

62. Способ лечения опосредованного ТУК2 заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

63. Способ лечения воспалительного заболевания или состояния или аутоиммунного заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

64. Способ по п. 62 или п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, псориазического артрита, волчанки, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, витилиго, атопического дерматита, склеродермии, алопеции, гнойного гидраденита, увеита, синдрома сухости глаз, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни Беше, диабета 1 типа, системного склероза и идиопатического фиброза легких.

65. Способ по любому из пп. 62-64, отличающийся тем, что соединение вводят местно.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что соединение предложено в виде геля, крема, мази, жидкости или трансдермального пластыря.

67. Способ по любому из пп. 62-64, отличающийся тем, что соединение вводят глазным путем введения.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что соединение предложено в виде жидкого раствора, суспензии, геля, депо или другого препарата, который можно вводить в глаз или окружающую ткань (например, глазные капли).

69. Соединение, выбранное из:

3: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;

15: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-метил-4-((6-метил-5,6-дигидробензо[h][1,6]нафтиридин-7-ил)амино)никотинамида;

34: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-N-метилпиридазин-3-карбоксамид;

35: 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-метилникотинамида;

36: 4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-6-ил)амино)-6-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино)-N-метилникотинамида;

37: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-6-ил)амино)-N-метилникотинамида; и

38: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-6-ил)амино)-N-метилпиридазин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

71. Способ лечения опосредованного ТУК2 заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 69 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

72. Способ лечения воспалительного заболевания или состояния или аутоиммунного заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 69 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

73. Способ по п. 71 или п. 72, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, псориатического артрита, волчанки, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, витилиго, атопического дерматита, склеродермии, алопеции, гнойного гидраденита, увеита, синдрома сухости глаз, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни Беше, диабета 1 типа, системного склероза и идиопатического фиброза легких.

74. Способ по любому из пп. 71-73, отличающийся тем, что соединение вводят местно.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что соединение предложено в виде геля, крема, мази, жидкости или трансдермального пластыря.

76. Способ по любому из пп. 71-73, отличающийся тем, что соединение вводят глазным путем введения.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что соединение предложено в виде жидкого раствора, суспензии, геля, депо или другого препарата, который можно вводить в глаз или окружающую ткань (например, глазные капли).