

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490032 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(22) Дата подачи заявки
2022.04.07

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ NLRP3

(31) 63/171,932; 17/528,928

(32) 2021.04.07; 2021.11.17

(33) US

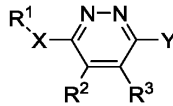
(62) 202392603; 2022.04.07

(71) Заявитель:
ВЕНТУС ТЕРАПЬЮТИКС Ю.С.,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дорич Стефан, Берч Джейсон, Ст-
Онж Мигель, Шефсон Амандин, Коте
Александр, Беверидж Рамси, Сибла
Стефан (CA)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам NLRP3, которые пригодны для лечения заболеваний и расстройств, ингибируемых указанным белком, и имеют формулу (I)



202490032

A1

A1

202490032

СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ NLRP3

Настоящая заявка выделена из заявки № 202392603 на выдачу Евразийского патента на изобретение, поданной 07.04.2022 г., с испрашиванием приоритета по дате подачи заявок № 63/171,932 и 17/528,928 поданных 07.04.2021 г. и 17.11.2021 г. соответственно в патентное ведомство США.

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[01] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США №: 63/171 932, поданной 7 апреля 2021 г., и заявке США № 17/528 928, поданной 17 ноября 2021 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

15 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков пиринового домена семейства NLR, содержащего 3 (NLR family pyrin domain containing 3 — NLRP3). Ингибиторы, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с модуляцией белков NLRP3. В частности, изобретение относится к соединениям и фармацевтическим композициям, ингибирующим NLRP3, способам лечения заболеваний и расстройств, связанных с NLRP3, используя указанные соединения и фармацевтические композиции, а также к способам синтеза указанных соединений и композиций.

25 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[03] Врожденные иммунные ответы опосредованы различными типами рецепторов, называемых паттерн-распознающими рецепторами (pattern-recognition receptor — PRR). PRR распознают присутствие патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern — PAMP) и ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular pattern — DAMP). Будучи вовлеченными, эти рецепторы запускают активацию нижележащих воспалительных путей, которые будут способствовать устранению повреждения. Однако во многих случаях такая активация может быть неконтролируемой и приводить к развитию заболевания.

35 [04] Инфламмосомы представляют класс PRR, которые являются важнейшими компонентами врожденного иммунного ответа. Активация инфламмосом запускает каскад событий, которые высвобождают IL-1 β , IL-18 и способствуют воспалительной форме клеточной гибели, называемой пироптозом, которая индуцирована активацией

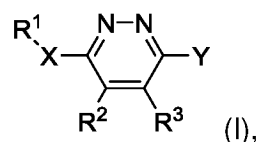
гасдермина. Пироптоз представляет собой уникальную форму воспалительной клеточной гибели, которая приводит к высвобождению не только цитокинов, но также и других внутриклеточных компонентов, которые способствуют более широкому иммунному ответу как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. Таким образом, активация инфламмасом является основным регулятором воспалительного каскада.

[05] NLRP3 представляет собой наиболее охарактеризованную инфламмасому и, как было продемонстрировано, является критически важным для врожденного иммунитета и воспалительных реакций. Тогда как несколько других комплексов NLR, таких как NLRC4, активируются при очень специфических обстоятельствах, NLRP3 может активироваться многочисленными стимулами и должен рассматриваться как сенсор внутриклеточного гомеостатического дисбаланса. Таким образом, его точное функционирование имеет важное значение. Помимо роли в иммунной защите хозяина, нарушение регуляции NLRP3 было связано с патогенезом многих воспалительных расстройств. Они включают в себя генетические заболевания, такие как криопирин-связанные периодические синдромы (cryopyrin-associated periodic syndrome — CAPS), которые вызваны мутациями с приобретением функции в гене NLRP3, а также многие распространенные неврологические и системные заболевания. Важно отметить, что гиперактивация NLRP3, как было доклинически продемонстрировано, играет критически важную роль для множества воспалительных и дегенеративных заболеваний, включая НАСГ, атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет, подагру и многие другие аутовоспалительные заболевания. Таким образом, в данной области существует неудовлетворенная потребность в разработке малых молекул для модуляции активности NLRP3 с целью лечения различных заболеваний и расстройств.

25

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[06] В первом аспекте в настоящем изобретении предложено, среди прочего, соединение формулы (I):



30 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

35 R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^c представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или

R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил;

5 Y представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$;

15 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(3–8-членный гетероциклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -(5–9-членный гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ или $-R^4P(O)(R^5)_2$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

25 R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, галогена или C_1 - C_6 галогеналкила;

30 R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, галогена или C_1 - C_6 галогеналкила; или

35 R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, галоген или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^4 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

5 R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

10 R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

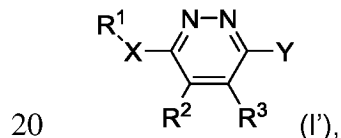
R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

15 n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

[07] Другой аспект изобретения относится к соединению формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой $N(R^a)$, O, S или $C(R^b)(R^c)$;

25 R^a представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R^1 с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^c представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или

30 R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил;

Y представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, $-R^4OR^5$, -

35

$R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -($3-8$ -членный гетероциклоалкил) или $-(CH_2)_n$ -($5-9$ -членный гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ или $-R^4P(O)(R^5)_2$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, $-NR^5R^6$, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного $3-8$ -членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила или необязательно замещенного $5-9$ -членного гетероарила;

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, галоген или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^4 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил; или

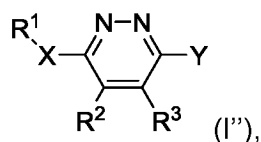
R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют $3-8$ -членный гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

[08] Другой аспект изобретения относится к соединению формулы I'':



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,

5 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил; или

10 R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил,

C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного

15 гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, (CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил) или -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила, 25 -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

35 R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил

или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

R⁴ представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где R⁴ может представлять собой только связь с -R⁴OR⁵;

5 R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

R⁶ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

10 R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

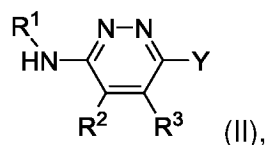
15 R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный морфолинилом.

20 [09] Другой аспект изобретения относится к соединению формулы II:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

25 Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

35 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил) или -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈

циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил
 необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила,
 -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного
 5 гетероарила;

R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный
 гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил
 10 или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆
 алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный
 гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
 15 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил
 или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆
 алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила; или

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈
 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил,
 20 где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный
 гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆
 галогеналкил;

R⁴ представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

25 R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил
 необязательно замещен одним или большим количеством D;

R⁶ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

30 R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный
 35 гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный

морфолинилом.

5 [010] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены соединения, доступные для получения или полученные способом получения соединения, описанным в настоящем документе (например, способом, включающим один или большее количество этапов, описанных в схемах 1, 2 и 3).

[011] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

10 [012] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для применения в способе получения соединения, описанном в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбирают из промежуточных соединений, описанных в примерах 1 и 2).

15 [013] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

20 [014] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

25 [015] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предотвращении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

30 [016] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[017] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

35 [018] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства,

описанного в настоящем документе.

5 [019] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое
заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое
10 заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодинию или заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

[020] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного
15 мозга, амиотрофический латеральный склероз или рассеянный склероз.

[021] В некоторых вариантах осуществления заболевание почек представляет собой острое поражение почек, хроническую болезнь почек или редкое заболевание почек.

[022] В некоторых вариантах осуществления заболевание кожи представляет собой псориаз, гнойный гидраденит (*hidradenitis suppurativa* — HS) или атопический дерматит.

20 [023] В некоторых вариантах осуществления ревматическое заболевание представляет собой дерматомиозит, болезнь Стилла или ювенильный идиопатический артрит.

[024] В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром.

25 [025] В некоторых вариантах осуществления криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром представляет собой семейный простудный аутовоспалительный синдром, синдром Макла-Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста.

30 [026] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ получения соединения по настоящему изобретению.

[027] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ получения соединения, включающий один или большее количество стадий, описанных в настоящем документе.

35 [028] Если не указано иное, все употребляемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. В тексте описания формы единственного числа включают в себя также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем,

которые описаны в настоящем документе, можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие документы, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки. Ссылки, цитируемые в настоящем документе, не следует считать известным уровнем техники относительно заявляемого изобретения. В случае противоречия преимущественную силу имеет настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения. В случае противоречий между химическими структурами и названиями описанных в настоящем документе соединений, приоритет имеют химические структуры.

[029] Другие признаки и преимущества данного изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[030] Настоящее изобретение относится к производным пиридазина и фталазина, их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, клатратам, гидратам, одиночным стереоизомерам, смесям стереоизомеров или рецемическим смесям стереоизомеров, которые могут ингибировать активность NLRP3 и, соответственно, применимы в способах лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к процессам получения этих соединений, к фармацевтическим композициям, их содержащим, и к их применению при лечении расстройств, в которых вовлечен NLRP3, таких как воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекция, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодиния или заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

Определения

[031] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[032] В контексте настоящего документа «алкил», «C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ неразветвленных (линейных) насыщенных алифатических углеводородных групп и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп. Например, C₁-C₆ алкил предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильных групп. Примеры

алкилов включают в себя фрагменты, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, помимо прочего, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления неразветвленный или разветвленный алкил имеет шесть или менее атомов углерода (например, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления неразветвленный или разветвленный алкил имеет четыре или менее атомов углерода.

[033] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода на одном или большем количестве углеродов углеводородного остова. Такие заместители могут включать в себя, помимо прочего, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамино, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[034] В контексте настоящего документа термин «алкенил» включает в себя ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможным заменам с описанными выше алкилами, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает в себя неразветвленные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В определенных вариантах осуществления неразветвленная или разветвленная алкенильная группа имеет в остове шесть или менее атомов углерода (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает в себя алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает в себя алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[035] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода на одном или большем количестве атомов углерода углеводородного остова. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси,

карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[036] В контексте настоящего документа термин «алкинил» включает в себя ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможным заменам с описанными выше алкилами, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает в себя неразветвленные алкинильные группы (например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В определенных вариантах осуществления неразветвленная или разветвленная алкинильная группа имеет в остове шесть или менее атомов углерода (например, C_2-C_6 для неразветвленной цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин « C_2-C_6 » включает в себя алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин « C_3-C_6 » включает в себя алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. В контексте настоящего документа « C_2-C_6 алкениленовый линкер» или « C_2-C_6 алкиниленовый линкер» предназначен для включения C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6 (неразветвленных или разветвленных) двухвалентных ненасыщенных алифатических углеводородных групп. Например, C_2-C_6 алкениленовый линкер предназначен для включения C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкениленовых линкерных групп.

[037] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода на одном или большем количестве атомов углерода углеводородного остова. Такие заместители могут включать в себя, помимо прочего, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[038] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно

замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают в себя как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или большее количество обозначенных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает в себя фрагменты, замещенные одной или большим количеством алкильных групп, таких как 2,2,6,6-тетраметил-пиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[039] В контексте настоящего документа термин «циано» относится к нитрильному радикалу (например, -CN).

[040] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) системе, имеющей 3–30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают в себя, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец в циклоалкиле должно быть неароматическим.

[041] В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3–8-членной моноциклической или бициклической, 7–12-членной бициклической (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) или 11–14-членной трициклической кольцевой системе (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой), имеющей один или большее количество гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1, или 1–2, или 1–3, или 1–4, или 1–5, или 1–6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя, помимо прочего, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'H-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-

2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[*b*]тиофенил и т. п. В случае мультициклического гетероциклоалкила только одно из колец в гетероциклоалкиле должно быть неароматическим (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*c*]изоксазол).

[042] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный гетероциклоалкил» относится к незамещенному гетероциклоалкилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода на одном или большем количестве атомов углерода или гетероатомов. Такие заместители могут включать в себя, помимо прочего, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикллил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[043] Если специально не указано иное, термин «арил» относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В случае наличия двух ароматических колец (бициклические соединения и т. д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, например, 1–5 заместителями, в любой точке присоединения. Типовые заместители включают в себя, помимо прочего, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкил, -O-(C₂-C₆) алкенил, -O-(C₂-C₆) алкинил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)(C₁-C₆) алкил, -OC(O)O(C₁-C₆) алкил, NH₂, NH((C₁-C₆) алкил), N((C₁-C₆) алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆) алкил, -S(O)NH(C₁-C₆) алкил и S(O)N((C₁-C₆) алкил)₂. Заместители могут сами быть необязательно замещенными. Кроме того, в случае наличия двух или большего количества конденсированных колец арильные группы, определенные в настоящем документе, могут иметь насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, конденсированное с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем этих арильных групп включают в себя, помимо прочего, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил, 10,11-дигидро-5Н-

дибензо[а,д][7]аннуленил и т. п.

[044] Если специально не указано иное, «гетероарил» обозначает одновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5–24 кольцевых атомов, содержащий один или большее количество кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, а оставшиеся атомы представляют собой C. Гетероарил, как определено в настоящем документе, также обозначает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O, S, P, Se или B. Гетероарил, как определено в настоящем документе, также обозначает трициклическую гетероароматическую группу, содержащую один или большее количество кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B. Ароматический радикал является независимо необязательно замещенным одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе. Примеры включают в себя, помимо прочего, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолинил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-*b*]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-*b*]пиразолил, фууро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*b*]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетраоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[5,4-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-*b*]пиримидин, дибензо[*b,d*] тиофен, пиридин-2-он, фууро[3,2-*c*]пиридинил, фууро[2,3-*c*]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фууро[2,3-*b*]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фууро[3,2-*b*]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло [1,5-*b*][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридинил, тиазоло[5,4-*d*]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-*b*]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, в случае наличия двух или большего количества конденсированных колец, гетероарильные группы, определенные в настоящем документе, могут иметь одно или большее количество насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом, например, 5-членным гетероароматическим кольцом,

содержащим 1–3 гетероатома, выбранных из N, O, S, P, Se или B, или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1–3 атома азота, причем насыщенное или частично ненасыщенное кольцо содержит 0–4 гетероатома, выбранных из N, O, S, P, Se или B, и необязательно замещено одной или большим количеством оксо-групп. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух конденсированных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно конденсировано с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, описанным в настоящем документе. Типовые кольцевые системы этих гетероарильных групп включают в себя, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранонил, индолинил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-*b*]пирролизинил, 8H-пиридо[3,2-*b*]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридинил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-*b*]пирролизин, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-онил, 3,4-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2H)-онил или бензо[*c*][1,2]оксаборол-1(3H)-олил.

[045] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или большем количестве положений кольца (например, образующий кольцо атом углерода или гетероатом, такой как N) такими заместителями, как описано выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилом, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилатом, алкилкарбониллом, алкиламинокарбониллом, аралкиламинокарбониллом, алкениламинокарбониллом, алкилкарбониллом, арилкарбониллом, аралкилкарбониллом, алкенилкарбониллом, алкоксикарбониллом, аминокарбониллом, алкилтиокарбониллом, фосфатом, фосфонато, фосфинато, аминок (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонато, сульфоамойлом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. Арильная и гетероарильная группы могут быть также конденсированы или соединены мостиком с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, чтобы образовать мультициклическую систему (например, тетралин, метилендиоксифенил, такой как бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил).

[046] В контексте настоящего документа термин «замещенный» означает, что любой один или большее количество атомов водорода на обозначенном атоме замещены выборкой из указанных групп, при условии что нормальная валентность указанного атома не превышает и что замена приводит к получению стабильного соединения. Когда

заместитель представляет собой оксо или кето (т. е. =O), тогда замещены 2 атома водорода на атоме. Кето-заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. В контексте настоящего документа кольцевые двойные связи представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно стойким, чтобы перенести выделение в достаточной степени чистоты из реакционной смеси и включение в эффективный терапевтический агент.

[047] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[048] Если любая переменная (например, R) встречается более одного раза в любом составляющем или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0–2 фрагментами R, тогда эта группа может быть необязательно замещена не более чем двумя фрагментами R, и R в каждом случае выбран независимо от определения R. Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[049] В контексте настоящего документа термин «гидрокси» или «гидроксил» включает в себя группы с -ОН или -О-.

[050] В контексте настоящего документа термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[051] Термин «галогеналкил» или «галогеналкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или большим количеством атомов галогена.

[052] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный галогеналкил» относится к незамещенному галогеналкилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода на одном или большем количестве атомов углерода углеводородного остова. Такие заместители могут включать в себя, помимо прочего, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино,

арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

5 [053] В контексте настоящего документа термин «алкокси» или «алкоксил» включает в себя замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкокси групп или алкоксильных радикалов включают в себя, помимо прочего, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси группы. Примеры замещенных алкокси групп включают в себя

10 галогенированные алкокси группы. Алкокси группы могут быть замещены группами, такими как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбониллокси, арилкарбониллокси, алкоксикарбониллокси, арилоксикарбониллокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато,

15 амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или

20 гетероароматические фрагменты. Примеры замещенных галогеном алкокси групп включают в себя, помимо прочего, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[054] Следует понимать, что в настоящем изобретении предложены способы синтеза соединений любой из формул, описанных в настоящем документе. В настоящем

25 изобретении также предложены подробные способы синтеза различных описанных соединений по настоящему изобретению в соответствии со следующими схемами, а также соединений, показанных в примерах.

[055] Следует понимать, что в тексте описания, если композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, подразумевается, что композиции

30 также состоят преимущественно из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогично, если способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные технологические этапы, данные процессы также состоят преимущественно из или состоят из перечисленных технологических этапов. Кроме того, следует понимать, что порядок этапов или порядок проведения определенных действий

35 являются неважными при условии, что изобретение остается функциональным. Кроме того, два или более этапов или действий можно проводить одновременно.

[056] Следует понимать, что способы синтеза по изобретению могут допускать широкий спектр функциональных групп, поэтому могут быть использованы различные замещенные

исходные материалы. Способы обычно обеспечивают необходимое конечное соединение в конце или ближе к концу всего процесса, несмотря на то, что в некоторых случаях может быть необходимо дополнительно преобразовать соединение в его фармацевтически приемлемую соль.

5 [057] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами с использованием коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе или из готовых промежуточных продуктов, с использованием стандартных способов и процедур синтеза, либо известных специалистам в данной области техники, либо очевидных для специалистов в данной области техники в свете представленных в настоящем документе принципов. Стандартные способы синтеза и процедуры для получения органических молекул и преобразований функциональных групп и манипуляций могут быть получены из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области. Несмотря на отсутствие ограничения одним или несколькими источниками, классические тексты, например, Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включенные в настоящий документ посредством ссылки, являются полезными и признанными справочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники.

25 [058] Специалисту в данной области техники будет понятно, что в ходе последовательностей реакций и схем синтеза, описанных в настоящем документе, может быть изменен порядок определенных стадий, таких как введение и удаление защитных групп. Специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные группы могут нуждаться в защите от условий реакции посредством использования защитных групп. Защитные группы также можно использовать для дифференциации сходных функциональных групп в молекулах. Список защитных групп и способы введения и удаления данных групп можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

35 [059] Следует понимать, что если не указано иное, любое описание способа лечения или профилактики включает в себя применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в настоящем документе. Следует также понимать, что если не указано иное, любое описание способа лечения или профилактики включает в себя применение соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики такого патологического состояния. Лечение или профилактика

включает в себя лечение или профилактику у человека или отличных от человека животных, включая грызунов и другие модели заболеваний.

[060] Следует понимать, что если не указано иное, любое описание способа лечения включает в себя применение соединений для обеспечения такого лечения, как описано в настоящем документе. Следует также понимать, что если не указано иное, любое описание способа лечения включает в себя применение соединений для приготовления лекарственного средства для лечения такого патологического состояния. Лечение включает в себя лечение человека или отличных от человека животных, включая грызунов и другие модели заболеваний. В контексте настоящего документа термин «субъект» взаимозаменяемо используется с термином «нуждающийся в этом субъект», оба из которых относятся к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития заболевания. «Субъект» включает в себя млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, человеком или соответствующим отличным от человека млекопитающим, таким как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. Нуждающийся в этом субъект может быть субъектом, у которого ранее было диагностировано или идентифицировано заболевание или расстройство, описанное в настоящем документе. Нуждающийся в этом субъект также может быть субъектом, который страдает от заболевания или расстройства, описанных в настоящем документе. В альтернативном варианте нуждающийся в этом субъект может быть субъектом, который имеет повышенный риск развития такого заболевания или расстройства по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъектом, который предрасположен к развитию такого расстройства по сравнению с популяцией в целом). Нуждающийся в этом субъект может иметь рефрактерное или резистентное заболевание или расстройство, описанное в настоящем документе (т. е. заболевание или расстройство, описанное в настоящем документе, которое не отвечает или еще не демонстрировало ответ на лечение). Субъект может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным во время лечения. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в этом субъект безрезультатно получал все эффективные варианты терапии заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в этом субъект получал по меньшей мере один вариант предыдущей терапии.

[061] В контексте настоящего документа термин «лечение» или «лечить» описывает ведение пациента и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством и включает в себя введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, полиморфа или сольвата для облегчения симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства, или для устранения заболевания, патологического состояния или

расстройства. Термин «лечить» также может включать в себя обработку клетки *in vitro* или в животной модели. Следует принимать во внимание, что ссылки на термины «лечить» или «лечение» включают в себя облегчение установленных симптомов патологического состояния. Следовательно, «лечить» или «лечение» патологического состояния, расстройства или нарушения включает в себя: (1) предотвращение или задержку появления клинических симптомов патологического состояния, расстройства или нарушения, развивающегося у человека, который может быть поражен или предрасположен к патологическому состоянию, расстройству или нарушению, но еще не испытывает или не демонстрирует клинических или субклинических симптомов патологического состояния, расстройства или нарушения, (2) ингибирование патологического состояния, расстройства или нарушения, то есть остановку, уменьшение или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома или (3) облегчение или ослабление заболевания, то есть эффект регрессии патологического состояния, расстройства или нарушения или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[062] Следует понимать, что соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, полиморф или сольват можно также использовать для предотвращения соответствующего заболевания, патологического состояния или расстройства или использовать для идентификации подходящих кандидатов для таких целей.

[063] В контексте настоящего документа термины «предотвращение», «предотвращать» или «защита от» описывают снижение или устранение появления симптомов или осложнений такого заболевания, патологического состояния или расстройства.

[064] Следует понимать, что специалист в данной области техники может обратиться к общепринятой ссылочной литературе в отношении подробного описания известных методик, обсуждаемых в настоящем документе, или эквивалентных методик. Эта литература включает в себя Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Конечно, на эту литературу можно ссылаться при осуществлении или применении аспекта изобретения.

[065] Следует понимать, что в настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие любое соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым

вспомогательным веществом или носителем.

[066] В контексте настоящего документа термин «фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в нерасфасованной или в единичной лекарственной форме. Единичная лекарственная форма может быть представлена рядом форм, включая, например, капсулу, в/в пакет, таблетку, единичный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в соответствии с конкретным применяемым лечением. Специалист в данной области техники оценит, что иногда необходимо рутинно изменять дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предусмотрен ряд путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, подъязычный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. д. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают в себя порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[067] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[068] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, применимое для получения фармацевтической композиции, которое в целом является безопасным, нетоксичным и не является биологически или каким-либо иным образом нежелательным, и включает в себя вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения для человека. В контексте описания и формулы изобретения «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает в себя как одно, так и большее количество таких вспомогательных веществ.

[069] Следует понимать, что фармацевтическую композицию по изобретению

составляют так, чтобы она была совместимой с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, прием внутрь), ингаляционное, трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, применяемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может находиться в ампулах, одноразовых шприцах или многодозовых флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

[070] Следует понимать, что соединение или фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, которые на сегодня используются для химиотерапевтического лечения. Например, соединение по изобретению можно вводить в кровоток или полости тела, или его можно принимать перорально, или наносить на кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для осуществления эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Состояние заболевания (например, заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе) и здоровья пациента предпочтительно необходимо тщательно отслеживать во время лечения и в течение необходимого периода после него.

[071] В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента, достаточному для лечения, смягчения или предотвращения идентифицированного заболевания или патологического состояния или для оказания выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Этот эффект можно обнаружить любым аналитическим способом, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размеров и состояния здоровья субъекта; природы и степени патологического состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества в заданной ситуации можно определять с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в рамках компетенции и суждения клинического специалиста.

[072] Следует понимать, что для любого соединения терапевтически эффективное

количество можно сначала оценить в анализе клеточных культур, например, неопластических клеток, или в животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения применимых доз и путей для введения человеку. 5

Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определить с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная в 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Дозовое соотношение между 10 токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокий терапевтический индекс. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

15 [073] Дозировку и введение корректируют так, чтобы обеспечить достаточные уровни активного(-ых) агента(-ов) или поддержать необходимый эффект. Факторы, которые могут учитываться, включают в себя тяжесть заболевания, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинации лекарственных препаратов, реакции чувствительности и 20 переносимость/восприимчивость к терапии.

[074] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, можно получать способом, который является общеизвестным, например, посредством традиционных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, отмучивания, эмульгации, инкапсуляции, заключения или лиофилизации. 25

Фармацевтические композиции можно составлять традиционным образом, используя один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Конечно, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

30 [075] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции, включают в себя стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Для внутривенного введения подходящие носители включают в себя физиологический раствор, бактериостатическую воду, 35 кремофор-EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и текучей в той степени, чтобы ее было легко набрать в шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких

как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, которые содержат, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[076] Стерильные инъекционные растворы можно готовить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный активный ингредиент из его ранее стерильно-профильтрованного раствора.

[077] Пероральные композиции в общем случае содержат инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. В целях перорального терапевтического введения активное соединение можно включать вместе со вспомогательными веществами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул.

Пероральные композиции также можно готовить, используя жидкий носитель для применения в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе применяется перорально с полосканием и выплевыванием или глотанием. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъювантные материалы также могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений схожей природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал;

смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

5 [078] Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

[079] Системное введение также может осуществляться трансмукозальными или трансдермальными средствами. Для трансмукозального или трансдермального введения
10 в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, который необходимо преодолеть. Такие пенетранты в целом известны в данной области техники и включают в себя, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение может быть осуществлено за счет использования назальных спреев или суппозиторий. Для
15 трансдермального введения активные соединения изготавливают в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как в целом известно в данной области техники.

[080] Активные соединения можно смешивать с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, как в случае состава с контролируемым высвобождением, включая
20 имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны для специалистов в данной области техники. Материалы можно приобрести на коммерческой
25 основе у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки, с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно готовить в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в
30 патенте США № 4522811.

[081] В особенности преимущественно составлять пероральные или парентеральные композиции в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозировки. В контексте настоящего документа единичная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных
35 дозировок для подлежащего лечению субъекта; каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы оказывать необходимый терапевтический эффект, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификации для единичных лекарственных форм по изобретению

обусловлены и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достичь.

[082] При терапевтических применениях дозировки фармацевтических композиций, используемые в соответствии с изобретением, варьируются в зависимости от агента, 5 возраста, массы и клинического состояния пациента, а также опыта и суждения клинического или практикующего специалиста, проводящего терапию, помимо прочих факторов, влияющих на выбор дозировки. В общем случае доза должна быть достаточной, чтобы привести к замедлению и предпочтительно регрессии симптомов заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, и также 10 предпочтительно к полной регрессии заболевания или расстройства. Дозировки могут находиться в диапазоне от около 0,01 мг/кг в сутки до около 5000 мг/кг в сутки. Эффективным количеством фармацевтического агента является то, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение по наблюдениям клинического специалиста или другого квалифицированного наблюдателя. Улучшение выживаемости 15 и роста свидетельствует о регрессии. В контексте настоящего документа термин «эффективная дозировка» относится к количеству активного соединения для обеспечения необходимого биологического эффекта в организме субъекта или в клетке.

[083] Следует понимать, что фармацевтические композиции могут находиться в контейнере, упаковке или распределителе вместе с инструкциями по введению.

[084] Следует понимать, что в случае соединений по настоящему изобретению, которые способны дополнительно образовывать соли, все эти формы также предусмотрены 20 объемом заявляемого изобретения.

[085] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединения по настоящему изобретению, в которых исходное 25 соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные металлы, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксичные соли 30 или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образуемые, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают в себя, помимо прочего, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, карбоновой, 35 лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабамовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтиновой, молочной,

лактобионной, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсилевой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и общераспространенных аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[086] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль, магниевую соль, диэтиламинную соль, холиновую соль, меглюминовую соль, бензатиновую соль, трометаминную соль, аммониевую соль, аргининовую соль или лизиновую соль.

[087] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя соли гексановой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталенсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т. п. Настоящее изобретение охватывает также соли, образованные в случае, если в исходном соединении присутствует кислотный протон, и он либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что в солевой форме соотношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[088] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают в себя формы с добавлением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы) одной и той же соли, как определено в настоящем документе.

[089] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, буккально, подъязычно, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединение вводят перорально. Специалист в данной области техники признает преимущества определенных путей введения.

[090] Схему дозирования с применением соединений выбирают в соответствии с рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и патологическое состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению патологического состояния; путь введения; почечную и печеночную функцию пациента и конкретное применяемое соединение или его соль. Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить и назначить

эффективное количество лекарственного препарата, необходимое для предотвращения, противодействия или прекращения прогрессирования патологического состояния. Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного препарата, необходимое для противодействия или прекращения прогрессирования патологического состояния.

[091] Методики для составления и введения описанных соединений по изобретению можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают в себя инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения необходимой дозировки в диапазоне, описанном в настоящем документе.

[092] В настоящем документе все процентные значения и соотношения приведены по массе, если не указано иное. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из различных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют разные компоненты и методологию, применимые при практической реализации настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявляемое изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники сможет идентифицировать и применить другие компоненты и методологию, применимые для практической реализации настоящего изобретения.

[093] В схемах синтеза, описанных в настоящем документе, соединения могут быть изображены для простоты в одной конкретной конфигурации. Такие конкретные конфигурации не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение до одного или другого изомера, таутомера, региоизомера или стереоизомера, а также как исключаящие смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что указанный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может обладать более высоким уровнем активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

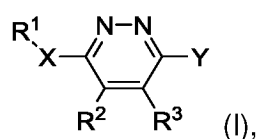
[094] Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном тексте, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждая публикация или каждый документ были явным образом и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что они относятся к предшествующему уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. Теперь, когда изобретение было описано посредством письменного описания, специалистам в данной области техники будет

понятно, что изобретение можно реализовать на практике в различных вариантах осуществления, и что приведенное выше описание и примеры, приведенные ниже, предназначены для целей иллюстрации, а не ограничения нижеприведенной формулы изобретения.

- 5 [095] В контексте настоящего документа фраза «соединение по изобретению» относится к тем соединениям, которые раскрыты в настоящем документе, как в общем, так и конкретно.

Соединения по настоящему изобретению

- 10 [096] В одном аспекте в настоящем изобретении предложено, *среди прочего*, соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

- 15 X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);
 R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или
 R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;
 R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;
 20 R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил; или
 R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;
 Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил,
 25 C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;
 30 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈
 35 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил

необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

5 R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

10 R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила; или

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆ галогеналкил;

R⁴ представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

25 R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

R⁶ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

30 R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

35 n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный морфолинилом.

[097] В некоторых вариантах осуществления соединение относится к формуле (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, клатрату, гидрату, стереоизомеру или таутомеру, где:

X представляет собой N(R^a) или O;

5 R^a представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶ или -R⁴SF₅;

10 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил) или -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), где C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила или -R⁴OR⁵;

15 R² представляет собой водород или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов;

R³ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; или

20 R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} представляет собой галоген;

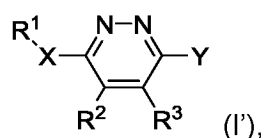
R⁴ представляет собой связь или C₁-C₆ алкил;

25 R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный морфолинилом.

30 [098] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I')



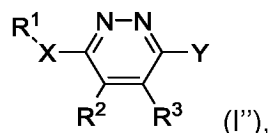
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

35 X, Y и R¹ описаны в настоящем документе, как указано в формуле I';

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ; и

5 R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, галоген или C_1-C_6 галогеналкил.

[099] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I'')



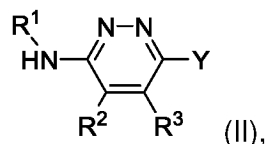
10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X, Y и R^1 описаны в настоящем документе, как указано в формуле I'';

R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила; и

R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила.

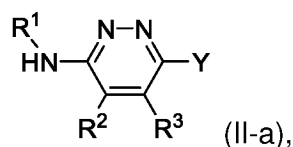
25 [0100] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

30 Y, R^1 , R^2 и R^3 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-a):



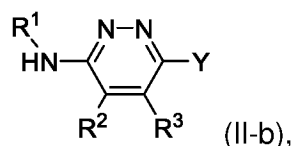
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y, R^{2a}, R⁴ и R⁵ описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

5 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

10 R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a}.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-b):



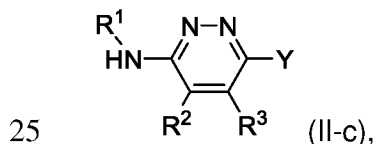
15 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y, R^{2a}, R⁴ и R⁵ описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

20 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a}.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-c):



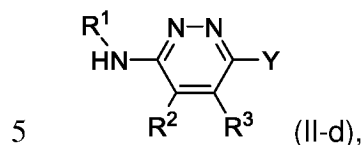
25 или его фармацевтически приемлемую соль, сольваты, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y, R^{2a}, R⁴ и R⁵ описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

30 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-d):



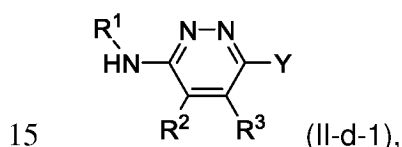
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y , R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

10 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, 3–8-членного гетероциклоалкила или 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-d-1):



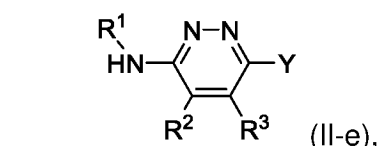
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y , R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

20 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5–9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-e):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

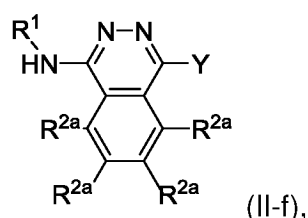
R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-f):



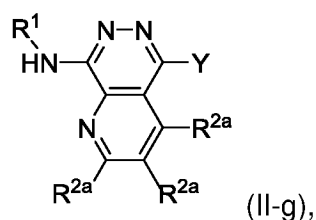
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-g):



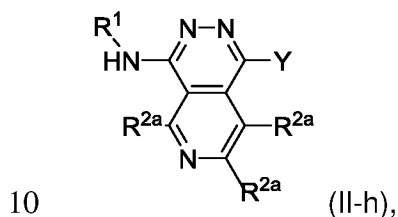
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-h):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R^{2a} представляет собой водород или дейтерий;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил) или $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила, $-NR^5R^6$ или $-R^4OR^5$; и

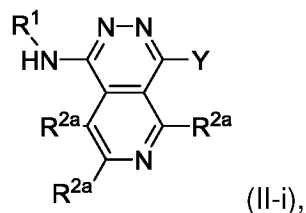
Y представляет собой C_6 - C_{10} арил, где арил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила или $-R^4OR^5$.

R^4 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D; и

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-i):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

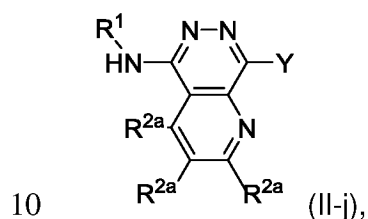
R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

30

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

5 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-j):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^{2a} , R^4 и R^5 описаны в настоящем документе, как указано в формуле II;

15 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

20 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

25 Следует понимать, что для соединения формулы (I), (I'), (I'') или (II) каждый из X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n или t может быть выбран, где это применимо, из групп, описанных в настоящем документе, и любая группа, описанная в настоящем документе, для любого из X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n или t может быть объединена, где это применимо, с любой группой, описанной в настоящем документе, для одного или большего количества из оставшихся X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n или t .

30 *Переменные X, Y, R^a, R^b и R^c*

[0112] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N(R^a)$, O , S или $C(R^b)(R^c)$.

[0113] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N(R^a)$.

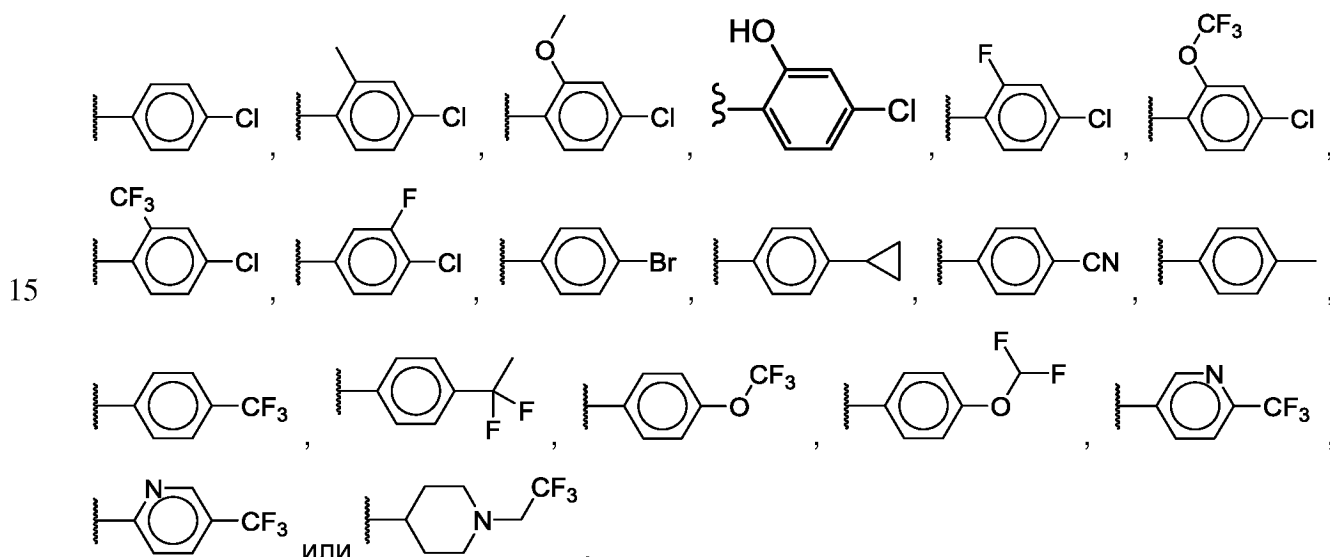
[0114] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O .

[0126] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой 5–9-членный гетероарил, замещенный одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой пиридил, замещенный одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵.

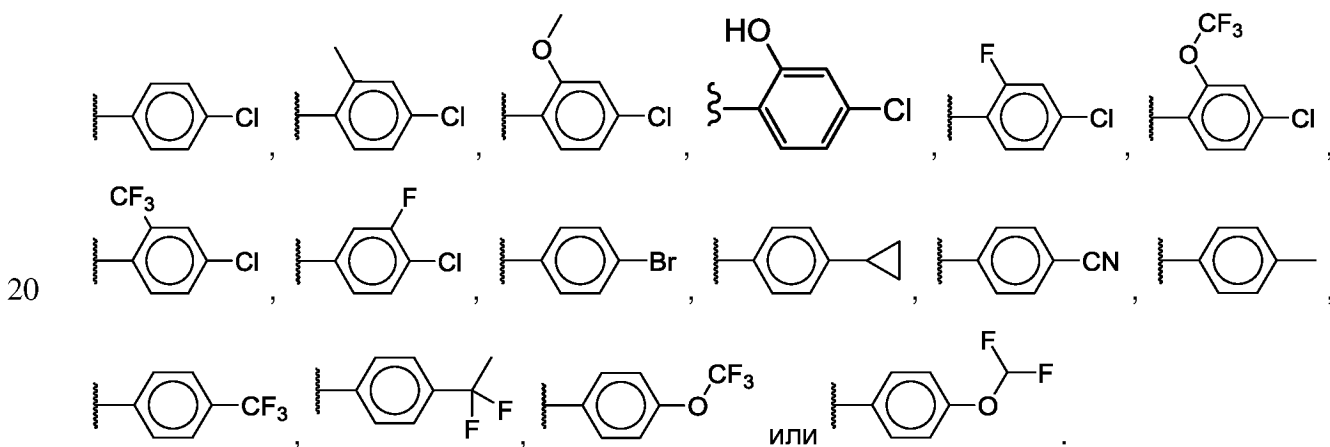
[0127] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵.

10 [0128] В некоторых вариантах осуществления -Y представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵.

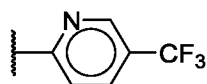
[0129] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



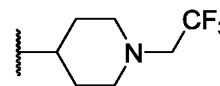
[0130] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



[0131] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой  или



[0132] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



Переменные R², R^{2a} и R³

5 [0133] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой водород.

[0134] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой метил.

[0135] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой водород.

10 [0136] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метил.

[0137] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой CF₃.

15 [0138] В некоторых вариантах осуществления R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a}.

20 [0139] В некоторых вариантах осуществления R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил замещен одним или большим количеством R^{2a}.

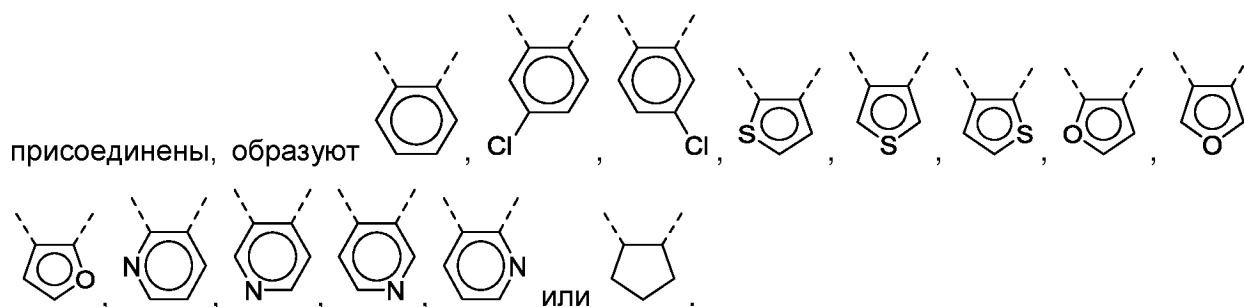
[0140] В некоторых вариантах осуществления R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил замещен одним R^{2a}.

25 [0141] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород или дейтерий.

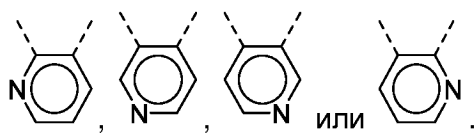
[0142] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой Cl.

[0143] В некоторых вариантах осуществления R² и R³ вместе с атомами, к которым они

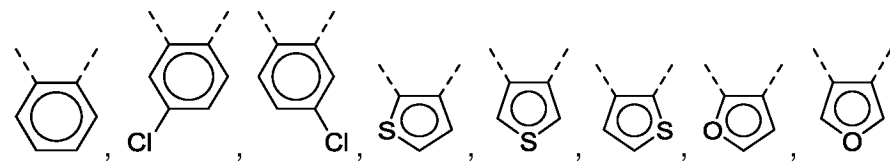
30 присоединены, образуют

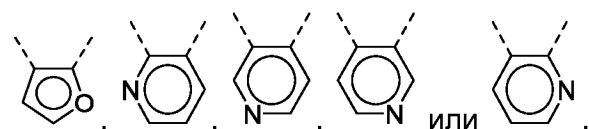


[0144] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они

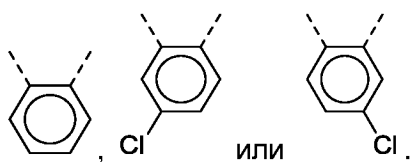
присоединены, образуют  .

[0145] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они

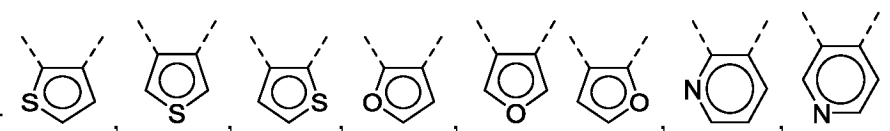
присоединены, образуют  .

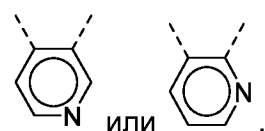
5  .

[0146] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они

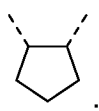
присоединены, образуют  .

[0147] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют  .

10  .

[0148] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют  .

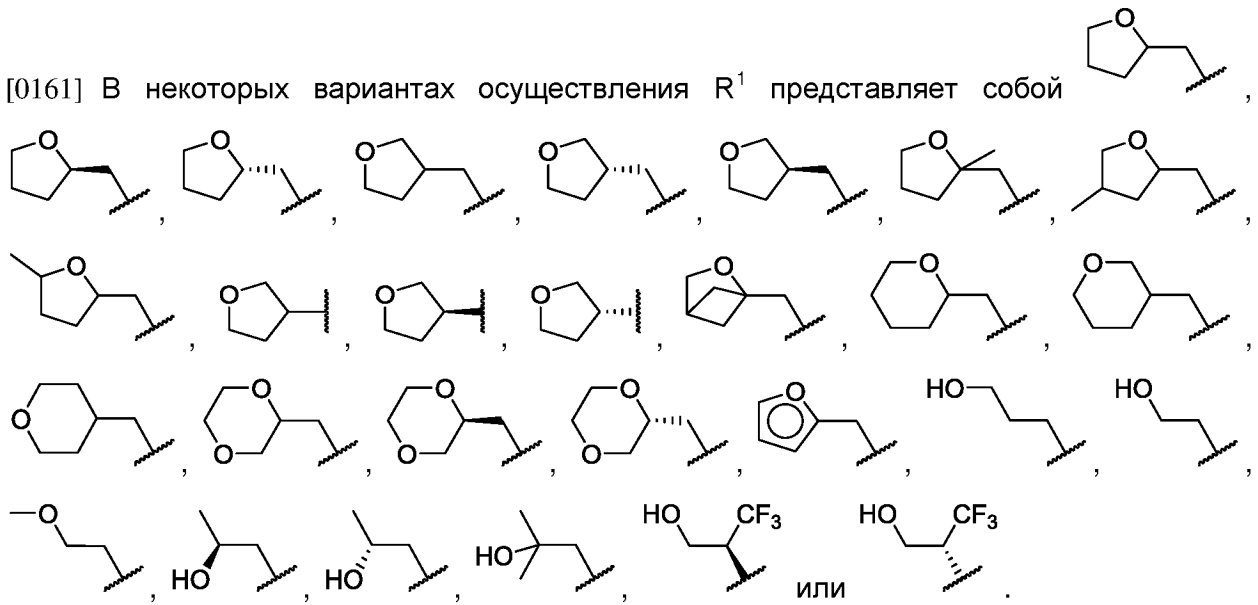
Переменные R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n и t

15 [0149] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -($3-8$ -членный гетероциклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -($5-9$ -членный гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $3-8$ -членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или $5-9$ -членный гетероарил
20 обязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, обязательно замещенного $3-8$ -членного гетероциклоалкила, обязательно замещенного C_6 - C_{10} арила или обязательно замещенного $5-9$ -членного гетероарила.

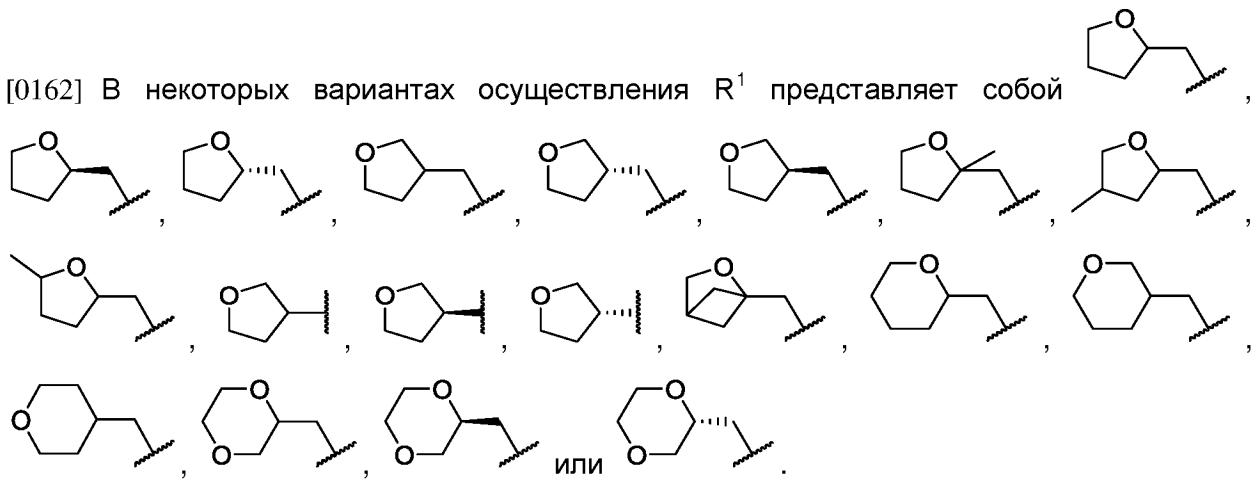
- [0150] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10}$ арил), $-(CH_2)_n-(3-8-членный$ гетероциклоалкил) или $-(CH_2)_n-(5-9-членный$ гетероарил), где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, $-NR^5R^6$ или $-R^4OR^5$.
- [0151] В некоторых вариантах осуществления, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил), необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.
- [0152] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CH_2)_n-(3-8-членный$ гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.
- [0153] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила.
- [0154] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила.
- [0155] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила.
- [0156] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой тетрагидрофуранил.
- [0157] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила.
- [0158] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-9-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фуранил.
- [0159] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из CN, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.
- [0160] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил,

замещенный одним или большим количеством из CN, C₁-C₆ алкила или -R⁴OR⁵.

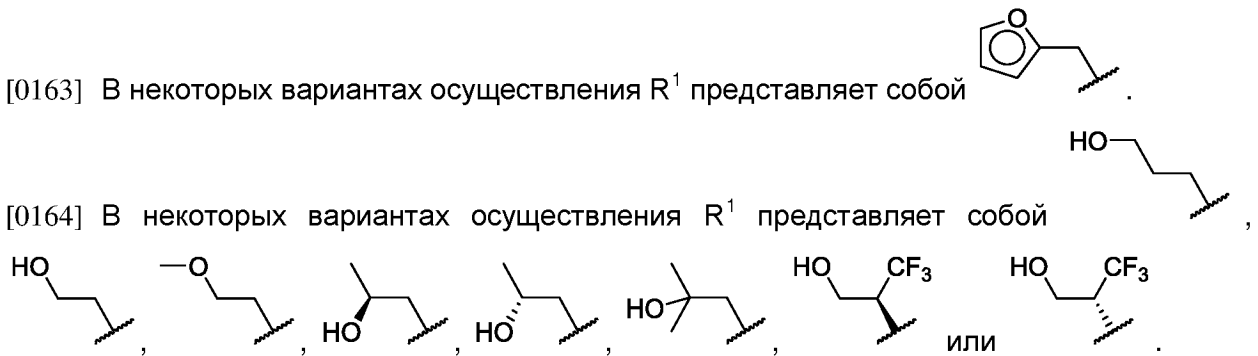
[0161] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой



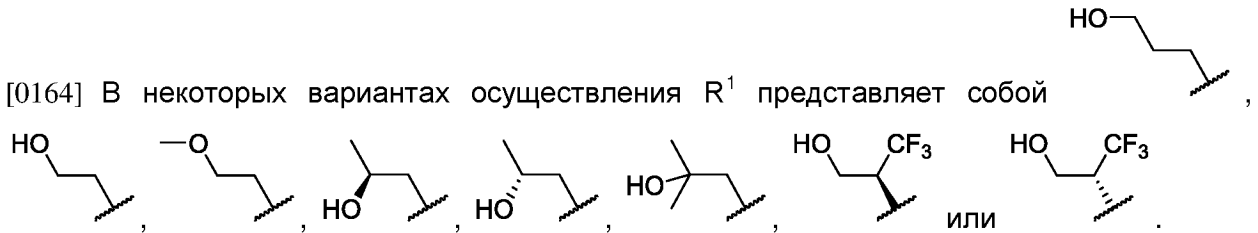
[0162] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой



[0163] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой



[0164] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой



[0165] В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой связь.

[0166] В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой C₁-C₆

20

алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил.

[0167] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.

5 [0168] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.

[0169] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил
10 или 5–9-членный гетероарил; или R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил.

[0170] В некоторых вариантах осуществления t равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления t равно 1. В некоторых вариантах осуществления t равно 2.

[0171] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6
15 алкил.

[0172] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного
20 гетероарила.

[0173] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного
25 гетероарила.

[0174] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6 алкил, замещенный морфолинилом.

[0175] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из CN, C_1 - C_6 алкила
30 или $-R^4OR^5$.

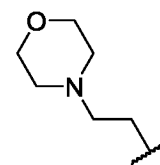
[0176] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 , C_3 , C_5 или C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из CN, C_1 - C_6 алкила или $-R^4OR^5$.

[0177] В некоторых вариантах осуществления R^1 не представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный морфолинилом.

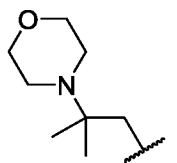
35 [0178] В некоторых вариантах осуществления R^1 не представляет собой C_1 - C_3 алкил, замещенный морфолинилом.

[0179] В некоторых вариантах осуществления R^1 не представляет собой C_2 алкил, замещенный морфолинилом.

[0180] В некоторых вариантах осуществления R^1 не представляет собой C_4 алкил, замещенный морфолинилом.



[0181] В некоторых вариантах осуществления R^1 не является



или

5 [0182] В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 4.

10 [0183] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли.

[0185] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2.

15 [0186] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.

[0187] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

20 [0188] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1.

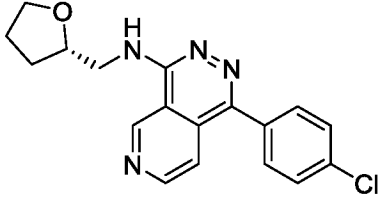
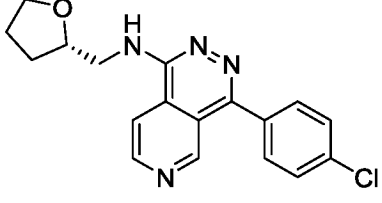
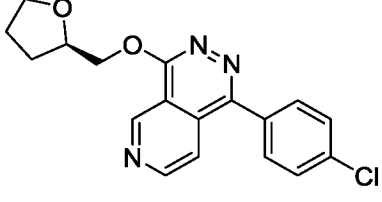
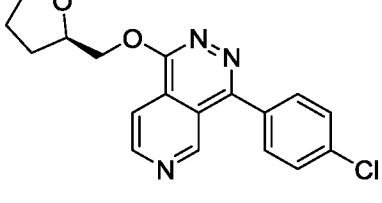
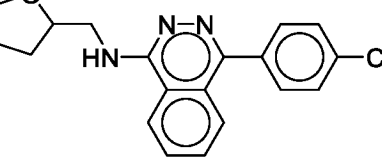
[0189] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.

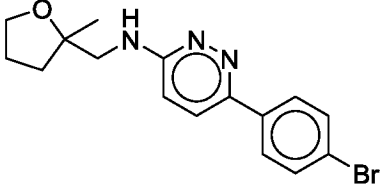
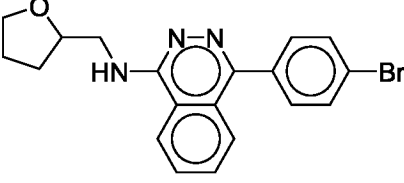
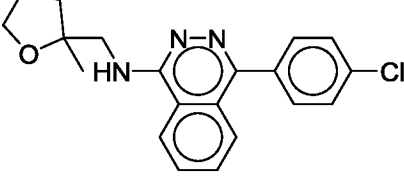
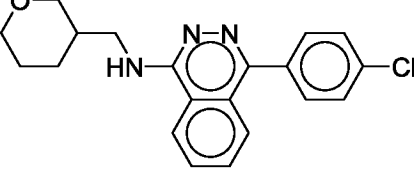
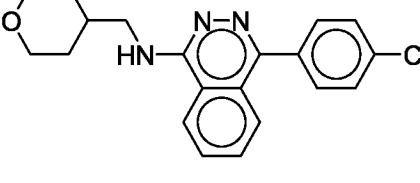
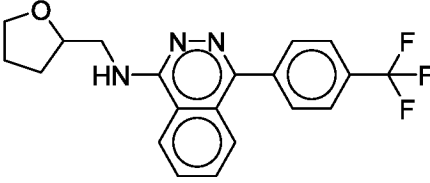
25 [0190] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли.

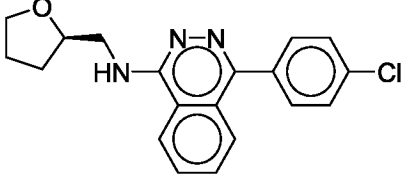
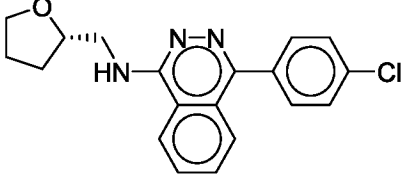
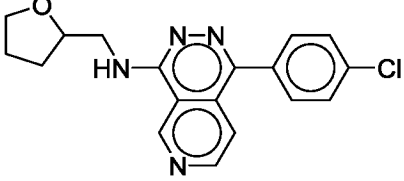
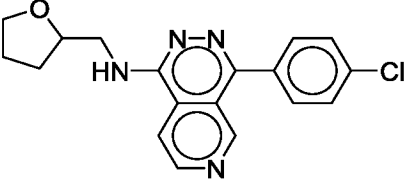
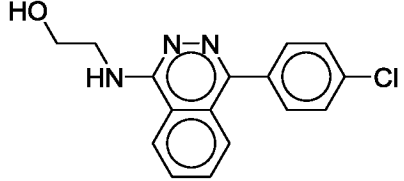
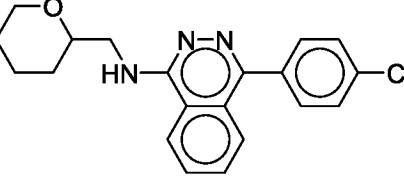
[0191] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 2.

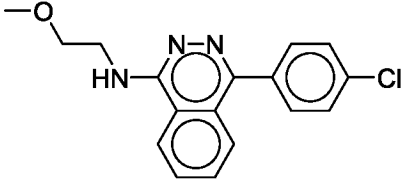
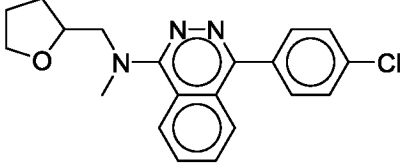
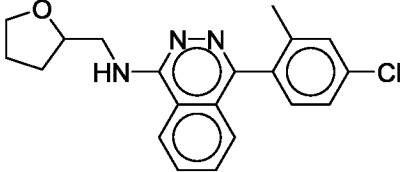
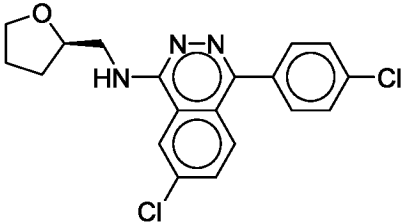
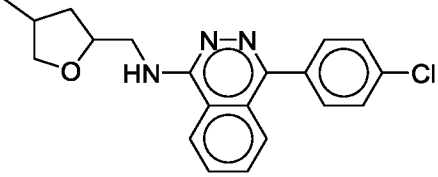
Таблица 1

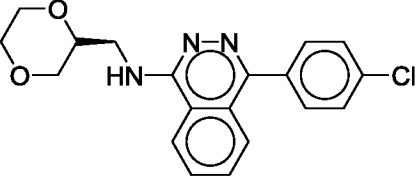
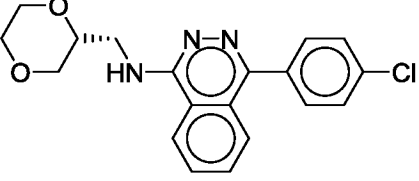
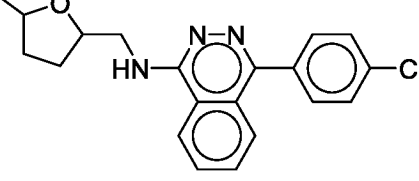
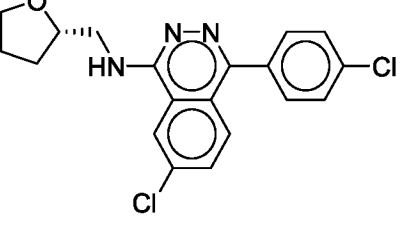
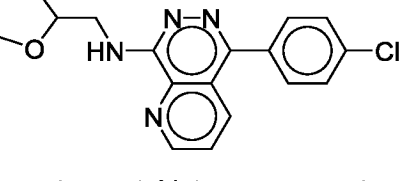
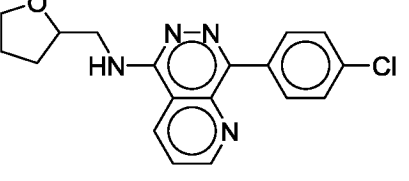
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
------------	-----------	-----------------------

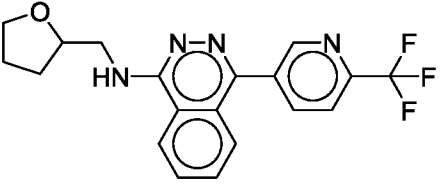
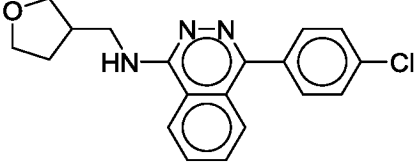
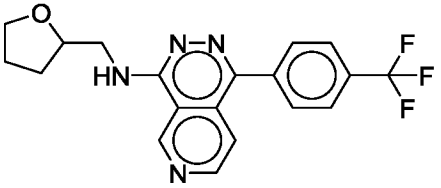
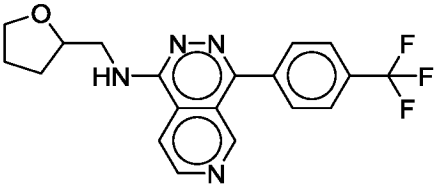
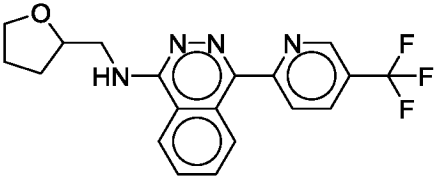
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
1	 <p>(S)-1-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	341,1
2	 <p>(S)-4-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	341,2
3	 <p>(R)-1-(4-хлорфенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазин</p>	342,0
4	 <p>(R)-4-(4-хлорфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазин</p>	342,0
5	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)фталазин-1-амин</p>	342,2

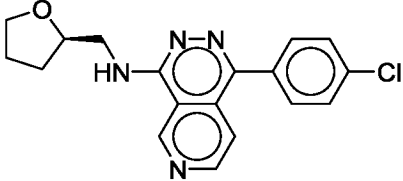
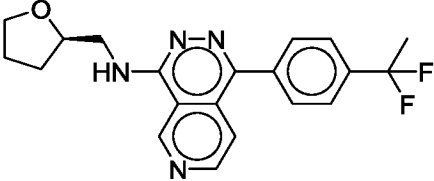
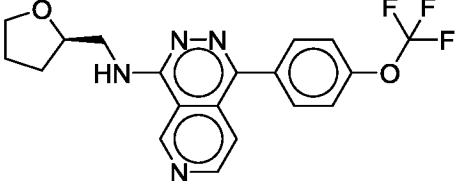
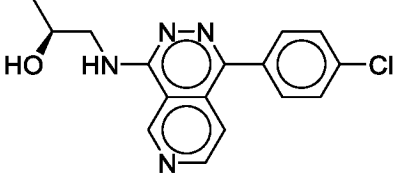
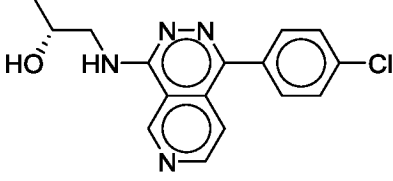
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
6	 <p>6-(4-бромфенил)-N-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]пиридазин-3-амин</p>	349,9
7	 <p>4-(4-бромфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)фталазин-1-амин</p>	386,1
8	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]фталазин-1-амин</p>	354,3
9	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидропиран-3-илметил)фталазин-1-амин</p>	356,2
10	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидропиран-4-илметил)фталазин-1-амин</p>	356,1
11	 <p>N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-4-[4-</p>	375,3

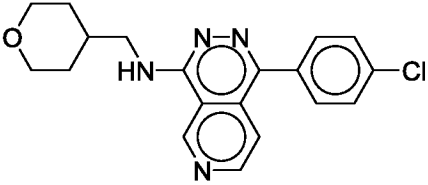
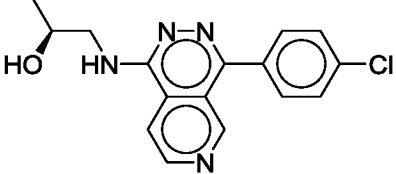
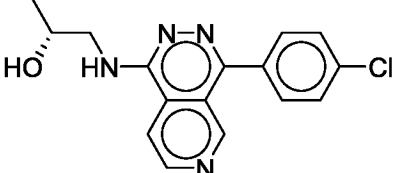
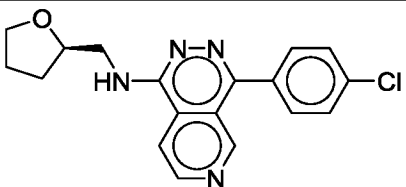
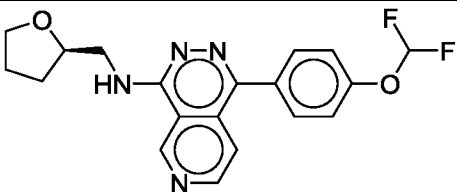
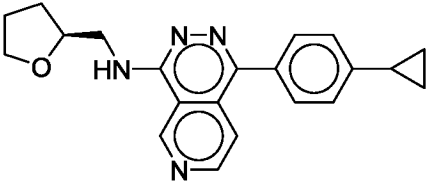
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	(трифторметил)фенил]фталазин-1-амин	
12	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фталазин-1-амин</p>	340,1
13	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фталазин-1-амин</p>	340,2
14	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	341,1
15	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	341,2
16	 <p>2-[[4-(4-хлорфенил)фталазин-1-ил]амино]этанол</p>	302,1
17		356,1

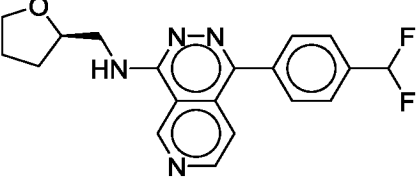
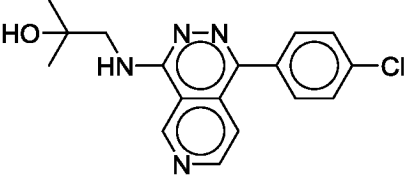
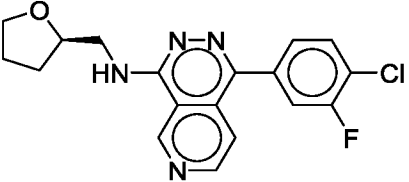
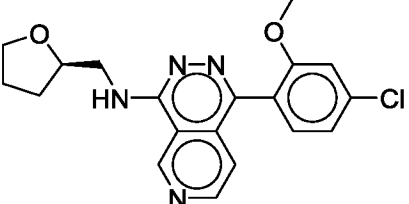
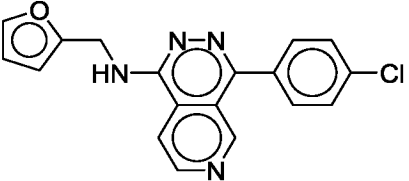
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	4-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидропиран-2-илметил)фталазин-1-амин	
18	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-метоксиэтил)фталазин-1-амин</p>	315,9
19	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-метил-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)фталазин-1-амин</p>	354,1
20	 <p>4-(4-хлор-2-метилфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)фталазин-1-амин</p>	354,2
21	 <p>7-хлор-4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фталазин-1-амин</p>	374,2
22	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[(4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]фталазин-1-амин</p>	356,0

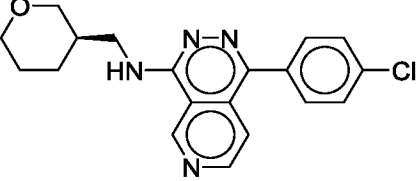
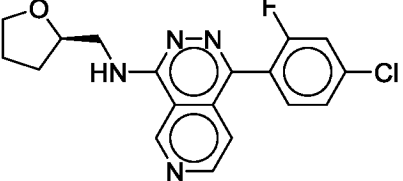
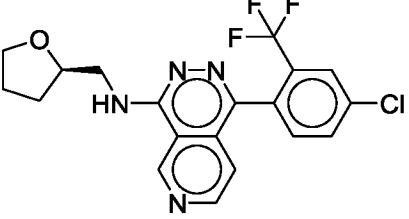
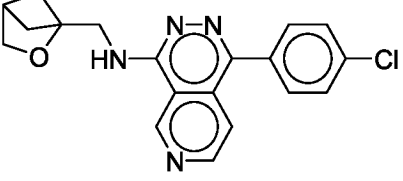
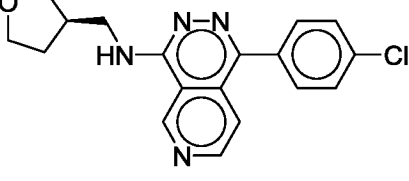
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
23	 <p>(R)-N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-4-(4-хлорфенил)фталазин-1-амин</p>	356,3
24	 <p>(S)-N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-4-(4-хлорфенил)фталазин-1-амин</p>	356,1
25	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[(5-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]фталазин-1-амин</p>	354,1
26	 <p>7-хлор-4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фталазин-1-амин</p>	374
27	 <p>5-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-амин</p>	341
28		341,1

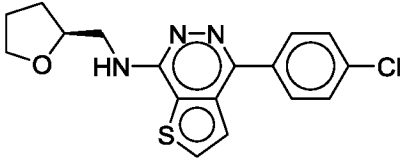
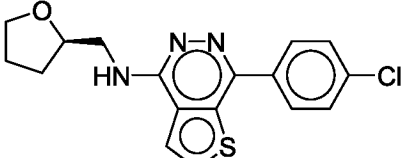
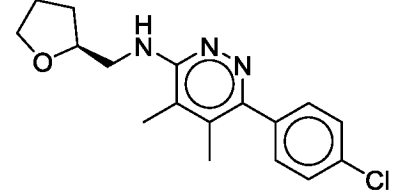
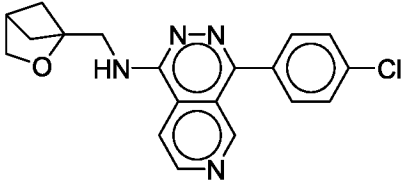
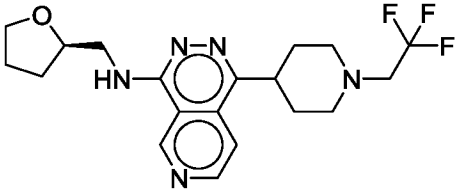
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	8-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-амин	
29	 <p>N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-4-[6-(трифторметил)-3-пиридил]фталазин-1-амин</p>	375,1
30	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-3-илметил)фталазин-1-амин</p>	342,0
31	 <p>N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	375,2
32	 <p>N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	375,2
33	 <p>N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-4-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фталазин-1-амин</p>	375,1

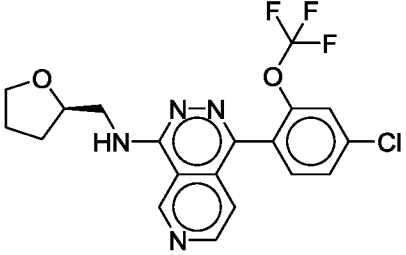
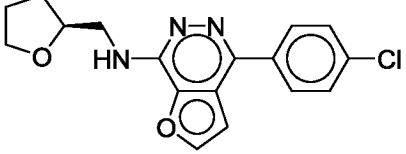
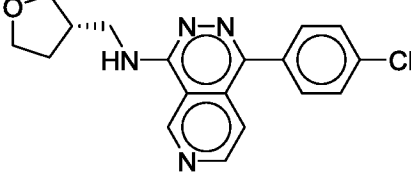
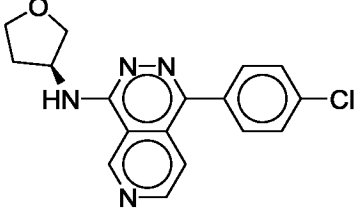
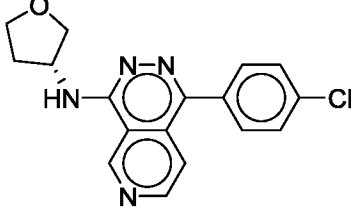
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
34	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	341
35	 <p>1-[4-(1,1-дифторэтил)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	371,4
36	 <p>N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	391,1
37	 <p>рац-(2R)-1-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-2-ол</p>	315,1
38	 <p>рац-(2S)-1-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-2-ол</p>	315,1

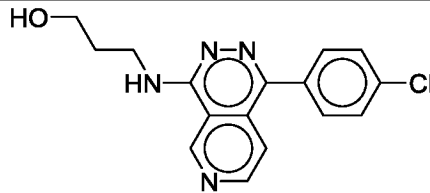
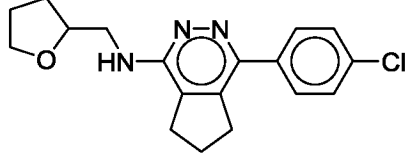
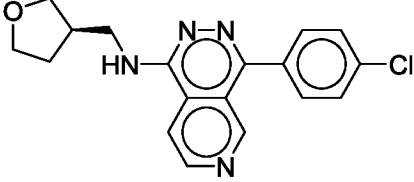
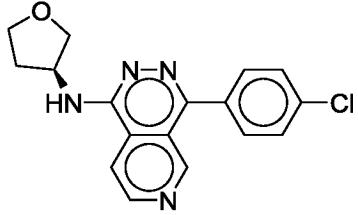
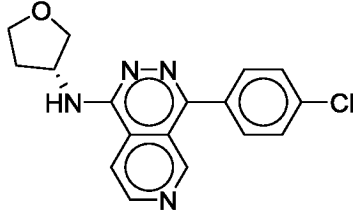
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
39	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидропиран-4-илметил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	355,1
40	 <p>рац-(2R)-1-[[4-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]амино]пропан-2-ол</p>	315,1
41	 <p>рац-(2S)-1-[[4-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]амино]пропан-2-ол</p>	315
42	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	341,1
43	 <p>1-[4-(дифторметокси)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	373,2
44	 <p>1-[4-(циклопропил)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	347,2

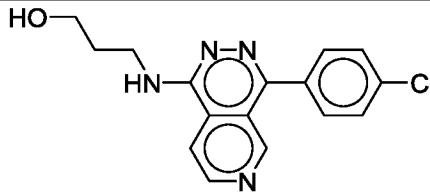
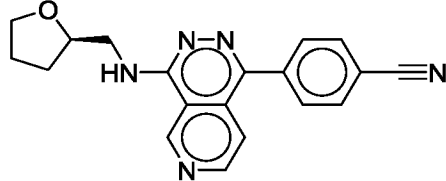
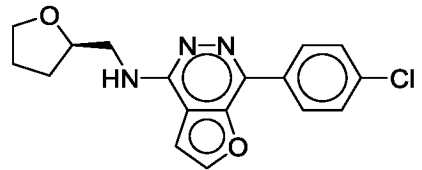
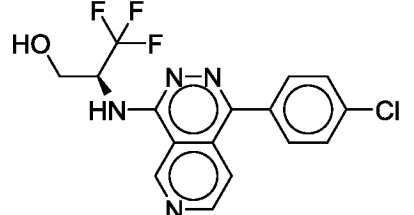
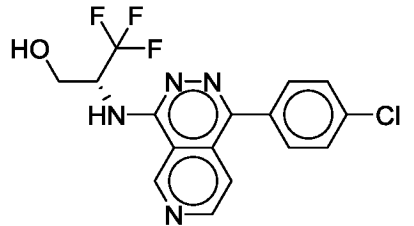
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	1-(4-циклопропилфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин	
45	 <p>1-[4-(дифторметил)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	357,1
46	 <p>1-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-2-метилпропан-2-ол</p>	329,1
47	 <p>1-(4-хлор-3-фторфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	359
48	 <p>1-(4-хлор-2-метоксифенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	371,1
49	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-фурилметил)пиридо[3,4-</p>	337

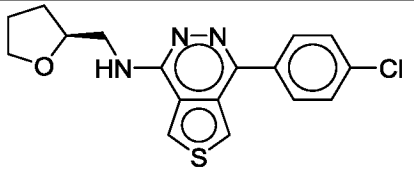
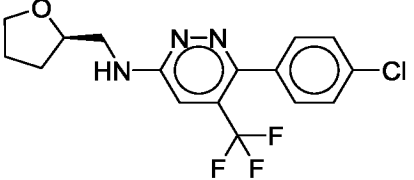
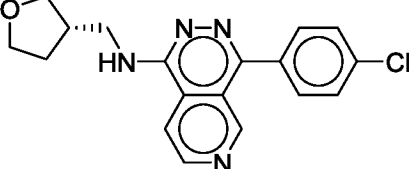
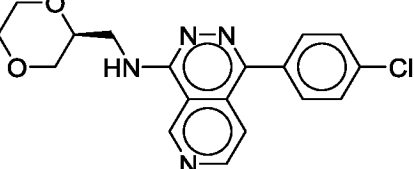
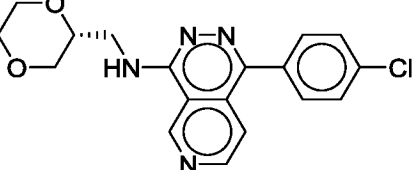
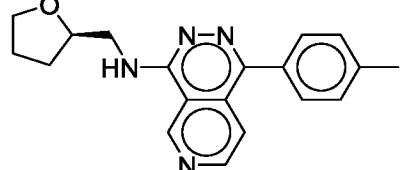
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	d]пиридазин-1-амин	
50	 <p style="text-align: center;">1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3R)-тетрагидропиран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	355,1
51	 <p style="text-align: center;">1-(4-хлор-2-фторфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	359,1
52	 <p style="text-align: center;">1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	409,2
53	 <p style="text-align: center;">1-(4-хлорфенил)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	353,1
54	 <p style="text-align: center;">1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	341,2

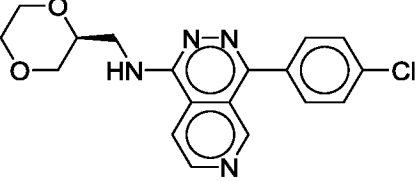
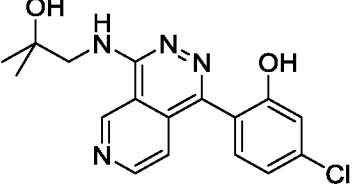
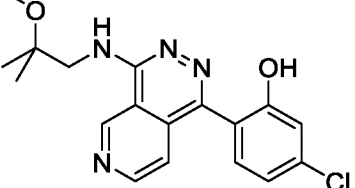
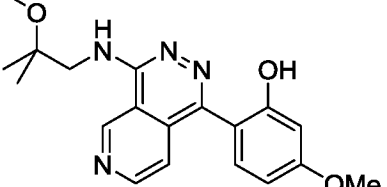
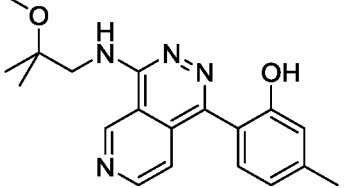
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
55	 <p data-bbox="400 454 1094 539">4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]тиено[2,3-d]пиридазин-7-амин</p>	346
56	 <p data-bbox="400 752 1094 837">7-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]тиено[2,3-d]пиридазин-4-амин</p>	346,1
57	 <p data-bbox="400 1077 1094 1162">6-(4-хлорфенил)-4,5-диметил-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридазин-3-амин</p>	318,2
58	 <p data-bbox="400 1391 1094 1476">4-(4-хлорфенил)-N-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	353,1
59	 <p data-bbox="373 1706 1123 1839">N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-1-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	396,1

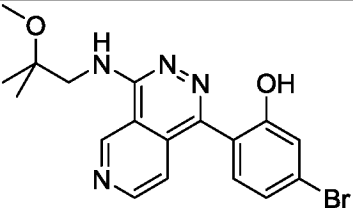
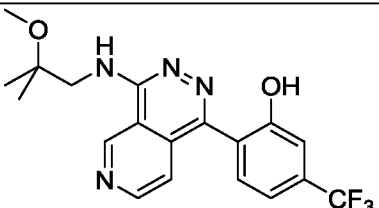
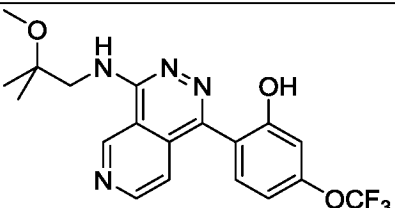
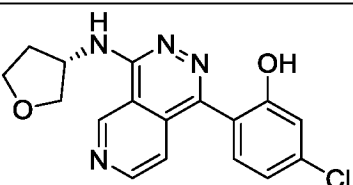
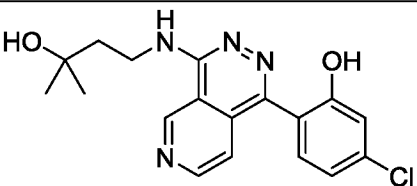
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
60	 <p data-bbox="371 551 1123 680">1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	425,2
61	 <p data-bbox="400 887 1091 972">4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-амин</p>	330
62	 <p data-bbox="403 1196 1091 1281">1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	341,1
63	 <p data-bbox="408 1536 1091 1621">1-(4-хлорфенил)-N-[рац-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	327,1
64	 <p data-bbox="408 1881 1091 1966">1-(4-хлорфенил)-N-[рац-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	327

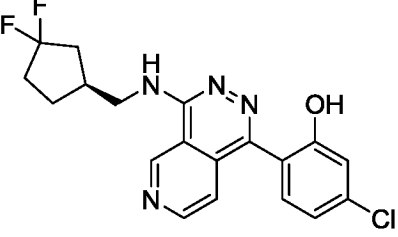
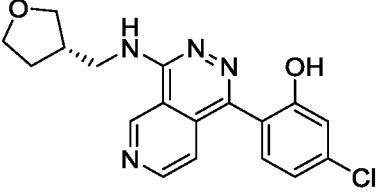
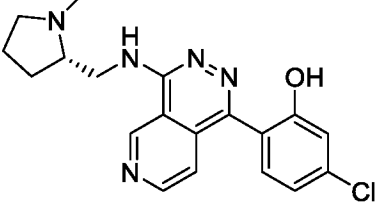
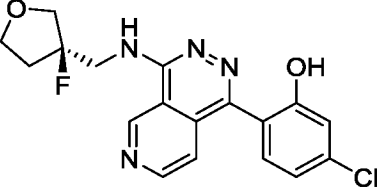
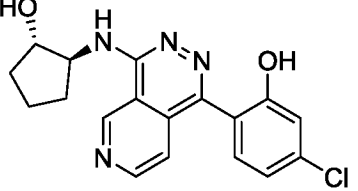
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
65	 <p>3-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1-ол</p>	315,2
66	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиридазин-4-амин</p>	330,1
67	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	341,1
68	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	327,1
69	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	327

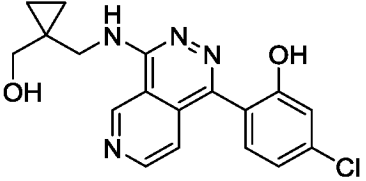
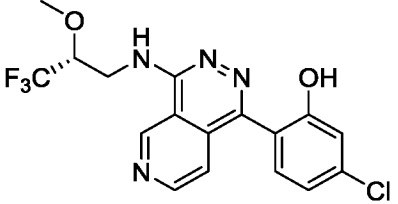
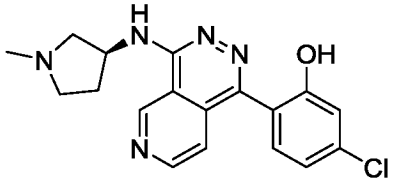
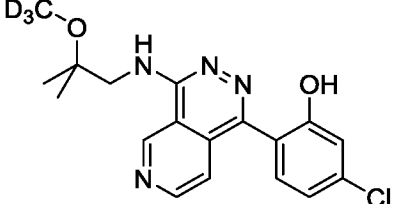
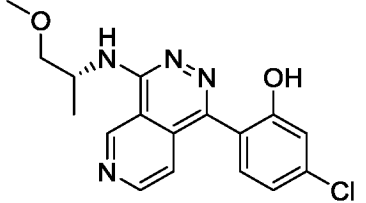
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
70	 <p>3-[[4-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]амино]пропан-1-ол</p>	315,1
71	 <p>4-[4-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метиламино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]бензонитрил</p>	332,3
72	 <p>7-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]фуоро[2,3-d]пиридазин-4-амин</p>	330
73	 <p>рац-(2R)-2-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-3,3,3-трифторпропан-1-ол</p>	369
74	 <p>рац-(2S)-2-[[1-(4-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-3,3,3-трифторпропан-1-ол</p>	369,1

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
75	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]тиено[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	346,1
76	 <p>6-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-5-(трифторметил)пиридазин-3-амин</p>	358,2
77	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	341,1
78	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	357,2
79	 <p>1-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	357,1
80	 <p>1-(п-толил)-N-[[рац-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]тиено[3,4-d]пиридазин-4-амин</p>	321,3

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин	
81	 <p>4-(4-хлорфенил)-N-[[рац-(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин</p>	357,1
82	 <p>5-хлор-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	345,1
83	 <p>5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	359,2
84	 <p>5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	355,0
85	 <p>2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	339,2

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	d]пиридазин-1-ил)-5-метилфенол	
86	 <p data-bbox="422 548 1077 683">5-бром-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	403,1
87	 <p data-bbox="395 929 1101 1019">2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол</p>	393,2
88	 <p data-bbox="395 1265 1101 1355">2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенол</p>	409,1
89	 <p data-bbox="427 1579 1069 1668">(S)-5-хлор-2-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	343,1
90	 <p data-bbox="363 1892 1133 1982">5-хлор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	359,0

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
91	 <p data-bbox="427 533 1069 672">(S)-5-хлор-2-(4-(((3,3-дифторциклопентил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	391,1
92	 <p data-bbox="379 907 1117 996">(S)-5-хлор-2-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,2
93	 <p data-bbox="379 1243 1117 1332">(S)-5-хлор-2-(4-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	370,2
94	 <p data-bbox="379 1568 1117 1657">(R)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	375,1
95	 <p data-bbox="363 1892 1133 2027">5-хлор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,0

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
96	 <p data-bbox="363 472 1129 607">5-хлор-2-(4-(((1- (гидроксиметил)циклопропил)метил)амино)пиридо[3,4- d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,0
97	 <p data-bbox="406 853 1093 987">(R)-5-хлор-2-(4-((3,3,3-трифтор-2- метоксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1- ил)фенол</p>	399,1
98	 <p data-bbox="427 1211 1072 1301">(S)-5-хлор-2-(4-((1-метилпирролидин-3- ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	356,2
99	 <p data-bbox="422 1547 1077 1682">5-хлор-2-(4-((2-(метокси-d3)-2- метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1- ил)фенол</p>	362,0
100	 <p data-bbox="427 1935 1072 2024">(R)-5-хлор-2-(4-((1-метоксипропан-2- ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	344,9

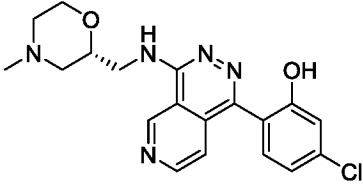
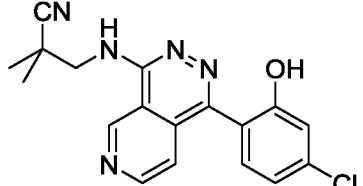
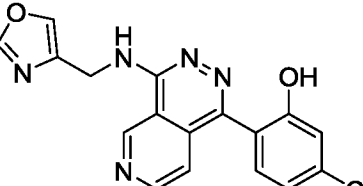
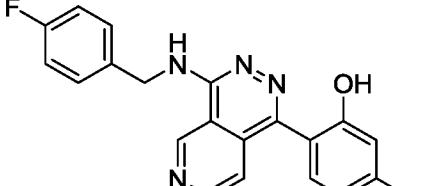
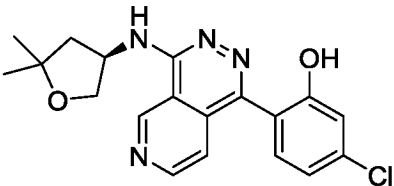
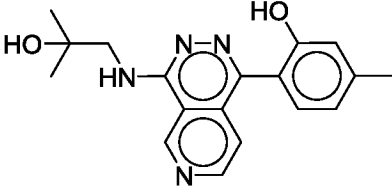
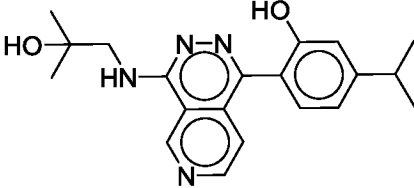
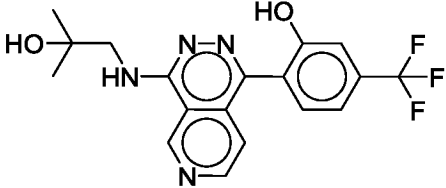
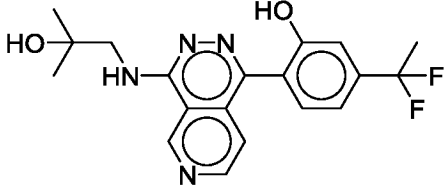
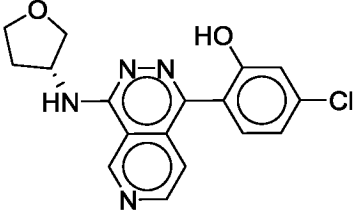
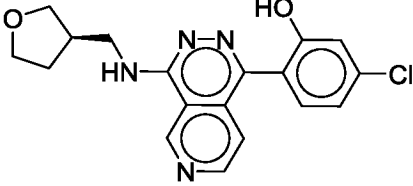
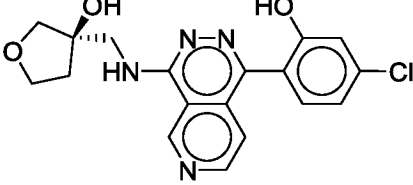
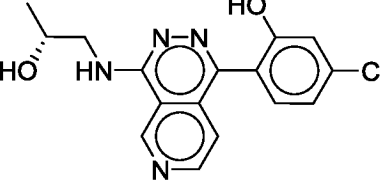
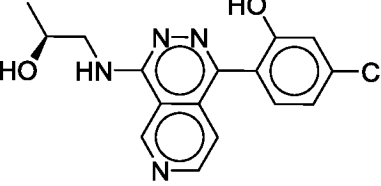
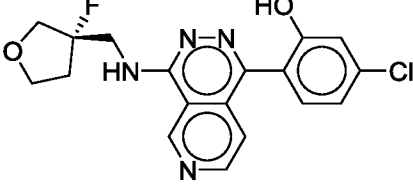
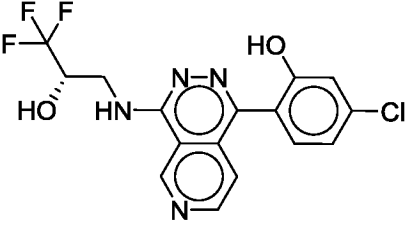
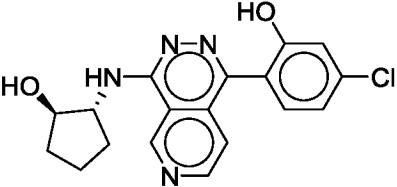
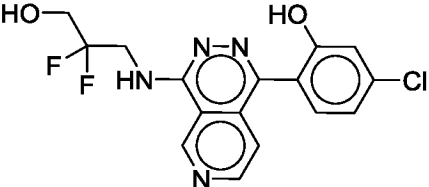
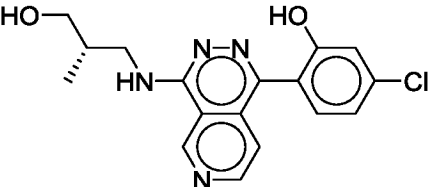
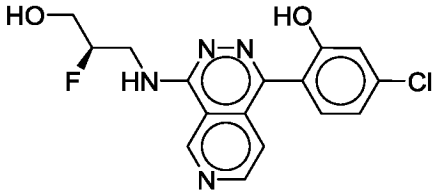
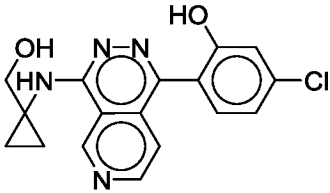
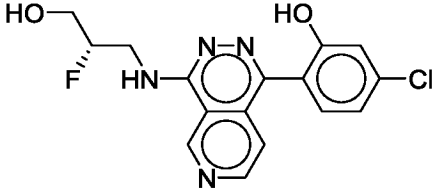
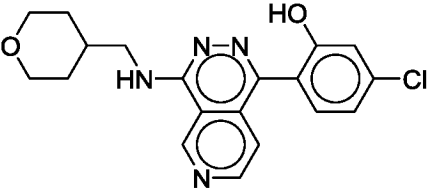
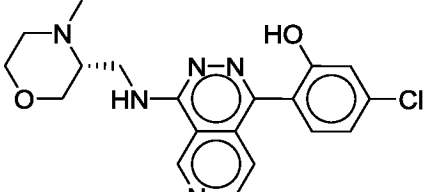
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
101	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	386,2
102	 <p>3-((1-(4-хлор-2-гидроксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил</p>	354,1
103	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	354,1
104	 <p>5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	381,1
105	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	371,1

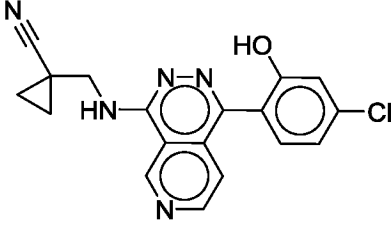
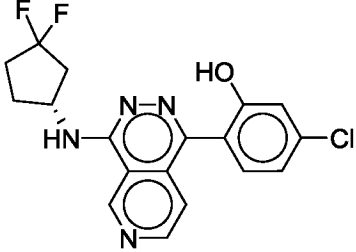
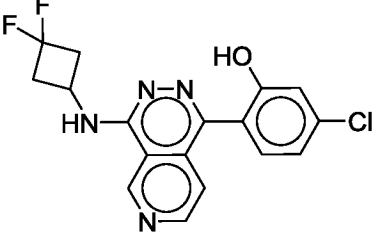
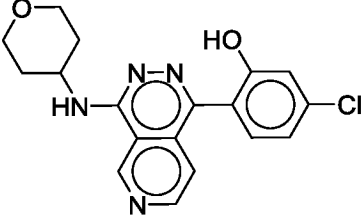
Таблица 2

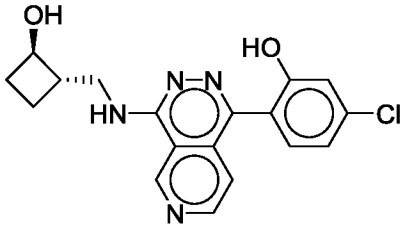
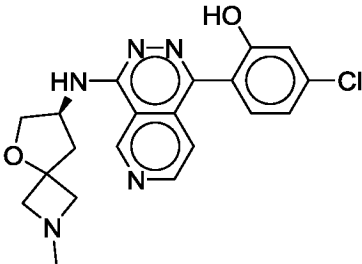
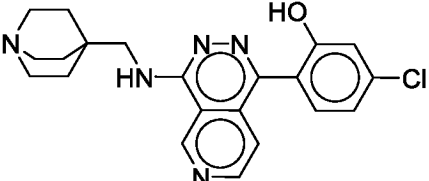
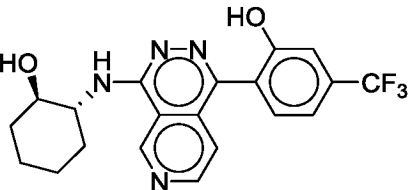
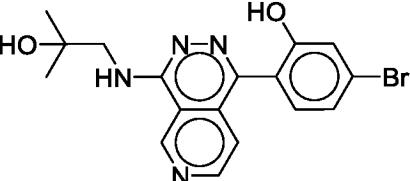
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
106	 <p data-bbox="416 488 1066 618">2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-метилфенол</p>	325,2
107	 <p data-bbox="416 857 1066 987">2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-изопропилфенол</p>	353,2
108	 <p data-bbox="416 1227 1066 1357">2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол</p>	379,1
109	 <p data-bbox="416 1597 1066 1727">5-(1,1-дифторэтил)-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	375,2
110	 <p data-bbox="488 1989 999 2018">(R)-5-хлор-2-(4-((тетрагидрофуран-3-</p>	343,1

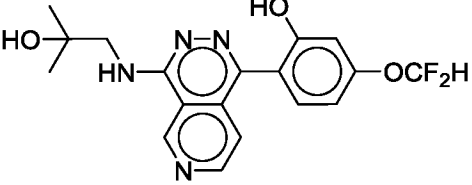
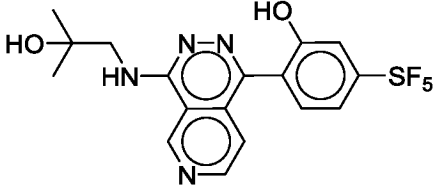
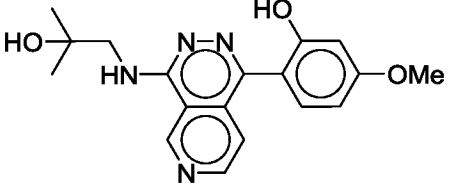
Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
111	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,2
112	 <p>(R)-3-(((1-(4-хлор-2-гидроксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ол</p>	373,1
113	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-((2-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	331,1
114	 <p>(S)-5-хлор-2-(4-((2-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	331,2
115	 <p>(S)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	375,1

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
116	 <p>(S)-5-хлор-2-(4-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	385,0
117	 <p>5-хлор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,1
118	 <p>5-хлор-2-(4-((2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	367,1
119	 <p>(S)-5-хлор-2-(4-((3-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	345,1

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
120	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-((2-фтор-3-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	349,1
121	 <p>5-хлор-2-(4-((1-гидроксиметил)циклопропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	343,0
122	 <p>(S)-5-хлор-2-(4-((2-фтор-3-гидроксипропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	349,1
123	 <p>5-хлор-2-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	371,1
124	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолин-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-</p>	386,1

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	ил)фенол	
125	 <p>1-(((1-(4-хлор-2-гидроксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)метил)циклопропан-1-карбонитрил</p>	352,0
126	 <p>(R)-5-хлор-2-(4-((3,3-дифторциклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	377,1
127	 <p>5-хлор-2-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	363,1
128	 <p>5-хлор-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	357,0

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
129	 <p data-bbox="422 517 1062 651">5-хлор-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклобутил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	356,9
130	 <p data-bbox="443 958 1038 1093">(S)-5-хлор-2-(4-((2-метил-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	398,2
131	 <p data-bbox="448 1323 1038 1458">5-хлор-2-(4-((хинуклидин-4-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	396,2
132	 <p data-bbox="443 1697 1038 1832">2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол</p>	405,2
133	 <p data-bbox="443 1883 1038 2018">2-(4-((трет-бутил)амино)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-бромфенол</p>	391,1

Соед. №	Структура	МС (ИЭР; m/z; M+H)
	5-бром-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
134	 <p>5-(дифторметокси)-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол</p>	377,2
135	 <p>2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенол</p>	437,1
136	 <p>2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-метоксифенол</p>	341,1

[0192] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 1–81 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.

5 [0193] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 1–81 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0194] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из любого соединения 1–81.

10 [0195] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из любого соединения 82–105 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.

- [0196] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 82–105 или его фармацевтически приемлемой соли.
- [0197] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 82–105.
- 5 [0198] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 106–136 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- [0199] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 106–136 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 10 [0200] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 106–136.
- [0201] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 1–4, 14–15, 27–28, 31–32, 34–54, 58–60, 62–65, 67–71, 73–74 или 77–136 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- 15 [0202] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 1–4, 14–15, 27–28, 31–32, 34–54, 58–60, 62–65, 67–71, 73–74 или 77–136 или его фармацевтически приемлемой соли.
- [0203] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 1–4, 14–15, 27–28, 31–32, 34–54, 58–60, 62–65, 67–71, 73–74 или 77–136.
- 20 [0204] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 55–56, 61, 72 или 75 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- [0205] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 55–56, 61, 72 или 75 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 25 [0206] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 55–56, 61, 72 или 75.
- [0207] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 5, 7–13, 16–26, 29–30 или 33 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- 30 [0208] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 5, 7–13, 16–26, 29–30 или 33 или его фармацевтически приемлемой соли.
- [0209] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 5, 7–13, 16–26, 29–30 или 33.
- [0210] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 66 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- 35 [0211] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 66 или его фармацевтически приемлемой соли.

- [0212] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 66.
- [0213] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого соединения 6, 57 или 76 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата или стереоизомера.
- [0214] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из любого соединения 6, 57 или 76 или его фармацевтически приемлемой соли.
- [0215] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из любого соединения 6, 57 или 76.
- 10 [0216] В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой (R)-5-хлор-2-(4-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; 5-(дифторметил)-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (R)-5-хлор-2-(4-((3,3-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (S)-5-хлор-2-(4-((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (R)-2-(4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-метилфенол или (S)-2-(4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер.
- 15 [0217] В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой (R)-5-хлор-2-(4-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; 5-(дифторметил)-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (R)-5-хлор-2-(4-((3,3-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (S)-5-хлор-2-(4-((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол; (R)-2-(4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-метилфенол или (S)-2-(4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол.
- 20 [0218] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль любого из соединений, указанных в таблице 1 или
- 25 [0219] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль любого из соединений, указанных в таблице 1.
- [0220] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль любого из соединений, указанных в таблице 2.
- 30 [0221] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение, являющееся изотопным производным (например, меченным изотопом соединением) любого из соединений формул, описанных в настоящем документе.
- [0222] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой изотопное

производное любого из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2, или его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль.

5 [0223] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0224] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное пролекарств соединения, указанного в таблице 1 или таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

10 [0225] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное соединения, указанного в таблице 1 или таблице 2.

[0226] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, указанных в таблице 1, или его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль.

15 [0227] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, указанных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0228] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное пролекарств соединения, указанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

20 [0229] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное соединения, указанного в таблице 1.

[0230] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, указанных в таблице 2, или его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль.

25 [0231] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, указанных в таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0232] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное пролекарств соединения, указанного в таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

30 [0233] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное соединения, указанного в таблице 2.

[0234] Следует понимать, что изотопное производное можно получить с помощью любого из множества признанных в данной области техники методов. Например, изотопное производное обычно можно получить путем проведения процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, путем замены меченного изотопом реагента на реагент, не меченный изотопом.

[0235] В некоторых вариантах осуществления изотопное производное представляет

собой меченное дейтерием соединение.

[0236] В некоторых вариантах осуществления изотопное производное представляет собой меченное дейтерием соединение любого из соединений формул, описанных в настоящем документе.

5 [0237] В контексте настоящего документа термин «изотопное производное» относится к производному соединения, в котором один или большее количество атомов являются изотопно обогащенными или мечеными. Например, изотопное производное соединения формулы (I) является изотопно обогащенным в отношении одного или большего количества изотопов или изотопно меченым одним или большим количеством изотопов по сравнению с соответствующим соединением формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изотопное производное является обогащенным в отношении одного или большего количества атомов или меченым одним или большим количеством атомов, выбранных из ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{31}P и ^{34}S . В некоторых вариантах осуществления изотопное производное представляет собой меченное дейтерием соединение (т. е. обогащенное ^2H в отношении одного или большего количества его атомов). В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой меченное ^{18}F соединение. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой меченное ^{123}I соединение, меченное ^{124}I соединение, меченное ^{125}I соединение, меченное ^{129}I соединение, меченное ^{131}I соединение, меченное ^{135}I соединение или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой меченное ^{33}S соединение, меченное ^{34}S соединение, меченное ^{35}S соединение, меченное ^{36}S соединение или любую их комбинацию.

15 [0238] Следует понимать, что меченное ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S и/или ^{36}S соединение можно получить с помощью любого из множества признанных в данной области техники методов. Например, меченное дейтерием соединение обычно можно получить путем проведения процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, путем замены меченного ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S и/или ^{36}S реагента на реагент, не меченный изотопом.

25 [0239] Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат один или большее количество из упомянутых выше атомов ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S и ^{36}S , предусмотрено объемом изобретения. Кроме того, замена изотопом (например, ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S и/или ^{36}S) может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке.

30 [0240] Во избежание сомнений, следует понимать, что там, где в данном описании группа квалифицируется как «описанная в настоящем документе», указанная группа охватывает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также все конкретные

определения такой группы.

[0241] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по изобретению является, например, кислотно-аддитивная соль соединения по изобретению, которое является достаточно основным, например, кислотно-аддитивная соль, например, с 5 неорганической или органической кислотой, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по изобретению, которое является достаточно кислым, является соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль 10 щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое приводит к фармацевтически приемлемому катиону, например, соль с метиламином, диметиламином, диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[0242] Следует понимать, что соединения любой из формул, описанных в настоящем 15 документе, и их любые фармацевтически приемлемые соли содержат стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

[0243] В контексте настоящего документа термин «изомерия» означает соединения, которые имеют идентичную молекулярную формулу, но различаются по 20 последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереоизомерами», а стереоизомеры, которые не являются наложенными зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая одинаковые 25 количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называется «рацемической смесью».

[0244] В контексте настоящего документа термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

[0245] В контексте настоящего документа термин «хиральный изомер» означает 30 соединение с по меньшей мере одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельных диастереоизомеров, либо в виде смеси диастереоизомеров, называемой «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. 35 Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжированы в соответствии с правилом последовательности Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.*

1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

- 5 [0246] В контексте настоящего документа термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, которые существуют вследствие затрудненного вращения вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Такие конфигурации отличаются в своих названиях префиксами цис и транс, или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной и той же или на противоположной стороне двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.
- 10 [0247] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть изображены в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Следует также понимать, что когда соединения имеют хиральную изомерную или геометрическую изомерную форму, предполагается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и что наименование соединений не исключает каких-
- 15 либо изомерных форм, при этом следует понимать, что не все изомеры могут обладать одинаковым уровнем активности.
- [0248] Следует понимать, что структуры и другие соединения, описанные в настоящем документе, включают в себя все их атропные изомеры. Следует также понимать, что не все атропные изомеры могут обладать одинаковым уровнем активности.
- 20 [0249] В контексте настоящего документа термин «таутомер» представляет собой один из двух или большего количества структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую. Данное преобразование обеспечивает формальную миграцию атома водорода, сопровождающуюся переходом смежных конъюгированных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного ряда в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые взаимно превращаются посредством таутомеризации, называется таутомерия. Из различных возможных типов таутомерии
- 25 обычно наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Кольцевая таутомерия возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле с приданием ей циклической (кольцеобразной) формы, как показано в глюкозе.
- 30 [0250] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть изображены в виде различных таутомеров. Следует также понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы предназначены для включения в объем настоящего изобретения, и название соединений не исключает какую-
- 35

либо таутомерную форму. Следует понимать, что определенные таутомеры могут обладать более высоким уровнем активности, чем другие.

[0251] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются по природе или последовательности связывания своих атомов или расположению своих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереомерами», а таковые, которые не являются наложенными зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, он связан с четырьмя различными группами, возможно существование пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описываться правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или тем, как молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначаться как правовращающий или левовращающий изомер (т. е. как (+) или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде индивидуального энантиомера или в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[0252] Соединения по данному изобретению могут иметь один или большее количество асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения предназначено для включения как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают ингибирующей инфламмосомы активностью.

[0253] Следует понимать, что соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, включают в себя сами соединения, а также их соли и их сольваты, если это применимо. Соль, например, может образоваться между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) на замещенном соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие анионы включают в себя хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат,

тарtrat, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[0254] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, пригодному для образования фармацевтически приемлемой соли.

5 Аналогично, соль также может образоваться между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) на замещенном соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие катионы включают в себя ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония или ион диэтиламина. Замещенные соединения, описанные в настоящем документе, также включают в себя
10 соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0255] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие
15 примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают в себя сольваты этанола, сольваты ацетона и т. д.

[0256] В контексте настоящего документа термин «сольват» означает формы присоединения растворителя, которые содержат или стехиометрические, или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения обладают тенденцией удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в
20 кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; а если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются комбинацией одной или большего количества молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде
25 H₂O.

[0257] В контексте настоящего документа термин «аналог» относится к химическому соединению, которое структурно аналогично другому соединению, но несколько отличается по составу (например, при замене одного атома атомом другого элемента, или в присутствии конкретной функциональной группы, или замене одной
30 функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое имеет аналогичную или сопоставимую функцию или внешний вид, но не структуру или происхождение по сравнению с эталонным соединением.

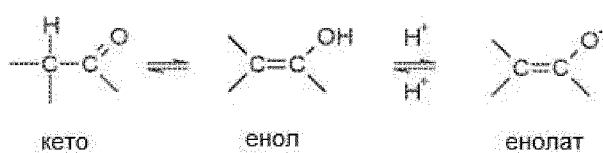
[0258] В контексте настоящего документа термин «производное» относится к
35 соединениям, которые имеют общую структуру ядра и замещены различными группами, как описано в настоящем документе.

[0259] Также следует понимать, что определенные соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут существовать в сольватированных, а также в

несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящий фармацевтически приемлемый сольват представляет собой, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей инфламмосомы активностью.

[0260] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут проявлять полиморфизм, и что изобретение охватывает все такие формы, или их смеси, которые обладают ингибирующей инфламмосомы активностью. Общеизвестно, что кристаллические материалы можно анализировать с помощью обычных методов, таких как анализ порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье и диффузным отражением (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области спектра (NIR), растворная и/или твердофазная спектроскопия ядерно-магнитного резонанса. Содержание воды в таких кристаллических материалах можно определить с помощью анализа Карла Фишера.

[0261] Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут существовать в ряде различных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы (I) включают в себя все такие формы. Во избежание сомнений, когда соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна конкретно описана или показана, все другие, тем не менее, охвачены формулой (I). Примеры таутомерных форм включают в себя кето-, енол- и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показано ниже), имин/енамин, амид/имино спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энетiol и нитро/аци-нитро.



[0262] Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного для высвобождения соединения по изобретению. Пролекарство может быть использовано для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение по изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена модифицирующая свойства группа. Примеры пролекарств включают в себя производные, содержащие *in vivo* расщепляемые алкильные или ацильные заместители в сложноэфирной или амидной группе в любой из формул, описанных в настоящем документе.

[0263] Соответственно, настоящее изобретение включает в себя те соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которые определены выше, когда они становятся доступными с помощью органического синтеза и когда они становятся доступными в организме человека или животного посредством расщепления соответствующего пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя те соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которые получают с помощью органических синтетических средств, а также такие соединения, которые вырабатываются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, может быть синтетически полученным соединением или метаболически полученным соединением.

[0264] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, является такое, которое на основании разумного медицинского заключения пригодно для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарств были описаны, например, в следующих документах: а) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); в) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 «Design and Application of Pro-drugs», by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); г) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); д) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); е) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); з) T. Higuchi and V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и з) E. Roche (editor), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

[0265] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которое содержит гидроксигруппу, является, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые сложноэфирные группы для гидроксигруппы включают в себя неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные эфиры (включая фосфорамидные циклические сложные эфиры). Другие подходящие фармацевтически приемлемые сложноэфирные группы для гидроксигруппы включают в себя C₁-C₁₀ алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и

- замещенная бензоильная и фенилацетильная группы, C₁-C₁₀ алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(C₁-C₆ алкил)2-карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильной и бензоильной группах включают в себя аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые образующие простые эфиры группы для гидроксигруппы включают в себя, α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.
- 5 [0266] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которое содержит карбоксигруппу, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например, амид, образованный с амином, таким как аммиак, C₁₋₄ алкиламин, такой как метиламин, (C₁-C₄ алкил)₂-амин, такой как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C₁-C₄ алкокси-C₂-C₄ алкиламин, такой как 2-метоксиэтиламин, фенил-C₁-C₄ алкиламин, такой как бензиламин и аминокислоты, такие как глицин или его сложный эфир.
- 15 [0267] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которое содержит аминогруппу, является, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, полученные из аминогруппы, включают в себя, например, амид, образованный C₁-C₁₀ алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильной и бензоильной группах включают в себя аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил.
- 20 [0268] Действие *in vivo* соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, может частично определяться одним или большим количеством его метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения любой из формул, описанных в настоящем документе. Как указано выше, действие *in vivo* соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, также может определяться путем метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).
- 25 [0269] Подходящий общий путь получения соединения по данной заявке может быть описан в **схеме 1** и **схеме 1A** в настоящем документе.

Схема 1

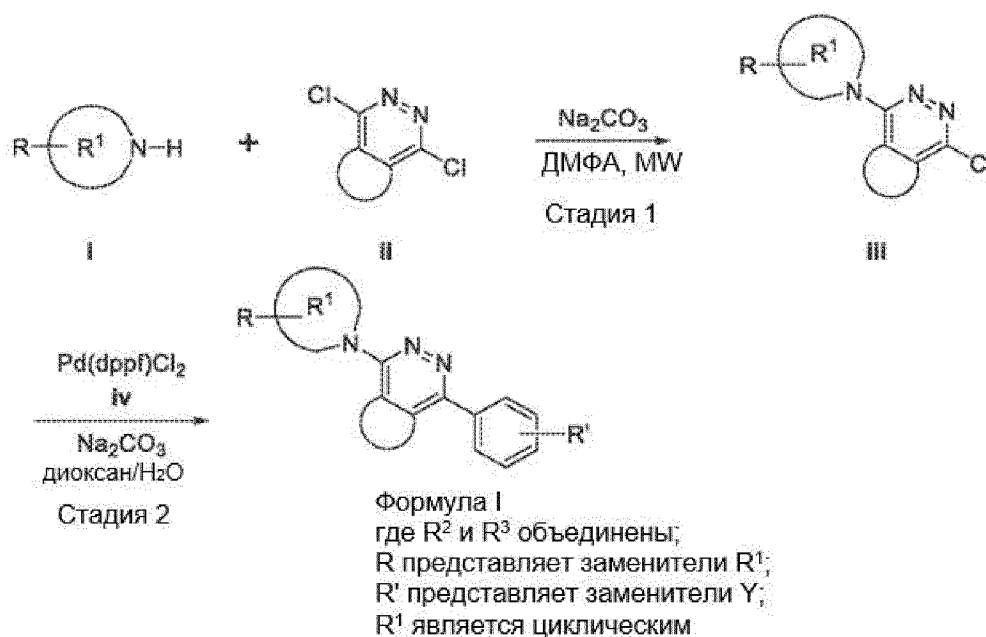
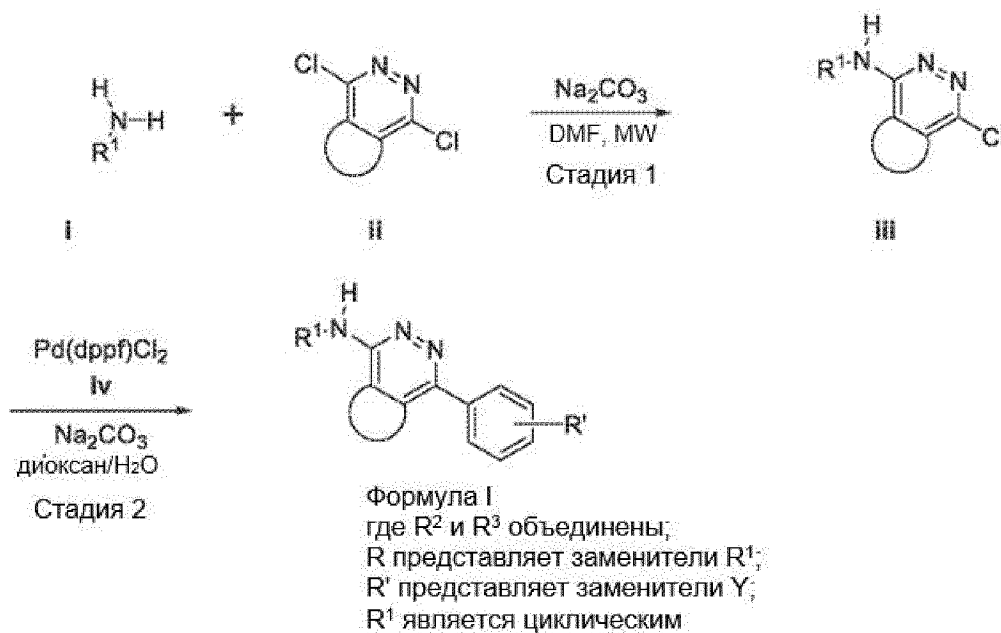


Схема 1А



5 Примеры, представленные в настоящем документе, если не указано иное, синтезируют в соответствии с общей процедурой, описанной в **схеме 1** и **схеме 1А**. Стадия 1 включает в себя реакцию S_NAr между амином (**i**) и арилдихлоридом (**ii**) с получением целевого хлорарильного промежуточного соединения (**iii**). Стадия 2 включает в себя перекрестное сочетание между промежуточным соединением (**iii**) и желаемыми бороновыми кислотами или боронатами **iv** с получением желаемого соединения формулы I. Амины **i**, арилдихлориды **ii** и бороновые кислоты или боронаты **iv** являются либо коммерчески доступными, либо известными в химической литературе, если не указано иное.

10

Биологические исследования

[0270] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные с помощью способов, описанных выше, после получения могут быть охарактеризованы с использованием различных исследований, известных специалистам в данной области техники, чтобы определить, обладают ли соединения биологической активностью. Например, молекулы могут быть охарактеризованы с помощью обычных исследований, включая, помимо прочего, исследования, описанные ниже, чтобы определить, обладают ли они прогнозируемой активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

[0271] Кроме того, можно использовать высокопроизводительный скрининг, чтобы ускорить анализ с помощью таких исследований. В результате можно быстро проводить скрининг молекул, описанных в настоящем документе, на предмет активности, используя методы, известные в данной области техники. Общие методологии проведения высокопроизводительного скрининга описаны, например, в Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; и патенте США № 5 763 263. В высокопроизводительных анализах может использоваться одна или большее количество различных методик анализа, включая, помимо прочего, описанные ниже.

[0272] Различные *in vitro* или *in vivo* биологические исследования могут быть пригодны для определения эффекта соединений по настоящему изобретению. Такие *in vitro* или *in vivo* биологические исследования могут включать в себя, помимо прочего, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы репортерного гена, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в настоящем документе.

[0273] В некоторых вариантах осуществления биологическое исследование представляет собой анализ NLRP3 МКПК. В некоторых вариантах осуществления МКПК и клетки центрифугировали и ресуспендировали в среде. Затем может быть подсчитано количество клеток, и клетки могут быть высеяны в луночные планшеты с последующей инкубацией. В некоторых вариантах осуществления затем может быть приготовлена среда для анализа, МКПК могут быть центрифугированы, среду, содержащую сыворотку, могут аспирировать, а затем могут добавлять среду для анализа + LPS. В некоторых вариантах осуществления среду для анализа без LPS могут добавлять в контрольные лунки.

[0274] В некоторых вариантах осуществления клетки в анализе NLRP3 МКПК праймировали и строили кривую концентрация-ответ (например, тестируемые соединения в концентрации 1000X в 100% ДМСО) с последующей инкубацией. В некоторых вариантах осуществления клетки затем могут быть стимулированы, а планшеты подвергнуты центрифугированию с последующим переносом в чистый планшет с лунками для хранения для измерения цитокинов (например, используя платформу mesoscale).

[0275] В некоторых вариантах осуществления биологическое исследование представляет собой анализ цельной крови человека. В некоторых вариантах осуществления кровь могут собирать и праймировать. В некоторых вариантах осуществления могут выполнять активацию NLRP3 и центрифугировать планшеты. В некоторых вариантах осуществления могут анализировать уровни IL-1 β в супернатанте (например, используя анализ mesoscale discovery (MSD K151TUK) в соответствии с инструкциями производителей).

[0276] В некоторых вариантах осуществления биологическое исследование описано в примерах в настоящем документе.

10 Фармацевтические композиции

[0277] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из таблицы 1 или таблицы 2.

[0278] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0279] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединения формулы I', как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0280] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I'', как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0281] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0282] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединения формулы II-a, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0283] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-b, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

- [0284] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-c, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- 5 [0285] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-d, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0286] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-e, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- 10 [0287] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-f, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0288] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-g, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- 15 [0289] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-h, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0290] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-i, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- 20 [0291] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы II-j, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.
- 25 [0292] Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для перорального введения в таких формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает в себя составы с замедленным или постоянным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения по настоящему изобретению также могут быть составлены для внутривенного (болюсного или инфузионного), внутривентриального, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (например, в виде пластыря) введения в виде форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.
- 30 [0293] Состав по настоящему изобретению может быть в виде водного раствора, содержащего водный носитель. Компонент водного носителя может содержать воду и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Подходящие приемлемые вспомогательные вещества включают в себя вещества, выбранные из группы, состоящей из повышающего растворимость агента, хелатирующего агента, консерванта, регулирующего тоничность агента, регулирующего
- 35

вязкость/суспендирующего агента, буфера и модифицирующего pH агента, а также их смеси.

[0294] Можно использовать любой подходящий агент, повышающий растворимость. Примеры агента, повышающего растворимость, включают в себя циклодекстрины, такие как циклодекстрины, выбранные из группы, состоящей из гидроксипропил- β -циклодекстрина, метил- β -циклодекстрина, случайным образом метилированного β -циклодекстрина, этилированного- β -циклодекстрина, триацетил- β -циклодекстрина, перацетилированного β -циклодекстрина, карбоксиметил- β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрина, 2-гидрокси-3-(триметиламмоний)пропил- β -циклодекстрина, глюкозил- β -циклодекстрина, сульфатированного β -циклодекстрина (S- β -CD), мальтозил- β -циклодекстрина, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, разветвленного β -циклодекстрина, гидроксипропил- γ -циклодекстрина, случайным образом метилированного γ -циклодекстрина и триметил- γ -циклодекстрина, а также их смеси.

[0295] Можно использовать любой подходящий хелатирующий агент. Примеры подходящего хелатирующего агента включают в себя агенты, выбранные из группы, состоящей из этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее солей металлов, динатрия эдетата, тринатрия эдетата и тетранатрия эдетата, а также их смесей.

[0296] Можно использовать любой подходящий консервант. Примеры консерванта включают в себя консерванты, выбранные из группы, состоящей из четвертичных аммониевых солей, таких как галогениды бензалкония (предпочтительно бензалкония хлорид), глюконата хлоргексидина, хлорида бензетония, хлорида цетилпиридиния, бензилбромид, нитрата фенилртути, ацетата фенилртути, неоеканоата фенилртути, мертиолата, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, этил п-гидроксибензоата, пропиламинопропилбигуанида, бутил-п-гидроксибензоата и сорбиновой кислоты, а также их смесей.

[0297] Водный носитель может также содержать агент, регулирующий тоничность, для регуляции тоничности (осмотического давления). Агент, регулирующий тоничность, может быть выбран из группы, состоящей из гликоля (такого как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерола, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия, а также их смеси.

[0298] Водный носитель может также содержать регулирующий вязкость/суспендирующий агент. Подходящие регулирующие вязкость/суспендирующие агенты включают в себя агенты, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полиэтиленгликолей (таких как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и поперечно-сшитых полимеров акриловой кислоты (карбомеров), таких как полимеры акриловой кислоты,

поперечно сшитые с полиалкениловыми эфирами или дивинил гликолем (карбополы, такие как карбопол 934, карбопол 934P, карбопол 971, карбопол 974 и карбопол 974P), а также их смесей.

5 [0299] Чтобы довести состав до приемлемого рН (как правило, диапазон рН от около 5,0 до около 9,0, более предпочтительно от около 5,5 до около 8,5, в частности, от около 6,0 до около 8,5, от около 7,0 до около 8,5, от около 7,2 до около 7,7, от около 7,1 до около 7,9 или от около 7,5 до около 8,0), состав может содержать агент, модифицирующий рН. Агент, модифицирующий рН, обычно представляет собой минеральную кислоту или гидроксид металла, выбранные из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида
10 натрия и соляной кислоты, а также их смесей, и предпочтительно гидроксида натрия и/или соляной кислоты. Такие кислые и/или основные агенты, модифицирующие рН, добавляют, чтобы довести состав до целевого приемлемого диапазона рН. Таким образом, не обязательно использовать как кислоту, так и основание — в зависимости от состава добавление кислоты или основания может быть достаточно, чтобы довести
15 смесь до желаемого диапазона рН.

[0300] Водный носитель может также содержать буферный агент для стабилизации рН. Буфер, если он используется, выбран из группы, состоящей из фосфатного буфера (такого как дигидрофосфат натрия и динатрийгидрофосфат), боратного буфера (такого как борная кислота или ее соли, включая тетраборат динатрия), цитратного буфера
20 (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия) и ϵ -аминокапроновой кислоты, а также их смесей.

[0301] Состав может дополнительно содержать смачивающий агент. Подходящие классы смачивающих агентов включают в себя выбранные из группы, состоящей из блок-сополимеров полиоксипропилена и полиоксиэтилена (полосамеры),
25 полиэтокселированных эфиров касторового масла, полиоксиэтиленированных сложных эфиров сорбитана (полисорбатов), полимеров оксиэтилированного октилфенола (тилоксапола), стеарата полиоксила 40, гликолевых сложных эфиров жирных кислот, глицероловых сложных эфиров жирных кислот, сложных эфиров сахарозы и жирных кислот и сложных эфиров полиоксиэтилена и жирных кислот, а также их смесей.

30 [0302] Пероральные композиции в общем случае содержат инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. В целях перорального терапевтического введения активное соединение можно включать вместе со вспомогательными веществами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул.
35 Пероральные композиции также можно готовить, используя жидкий носитель для применения в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе применяется перорально с полосканием и выплевыванием или глотанием. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъювантные материалы также

могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

5 [0303] В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

10 [0304] Композиции по изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения

15 посредством инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения).

20 [0305] Композиции по изобретению могут быть получены с помощью обычных процедур, используя обычные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, хорошо известные в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или большее количество красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

25 [0306] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предотвращения связанного с инфламмосомами патологического состояния, описанного в настоящем документе, для замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с данным состоянием.

30 [0307] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения связанного с инфламмосомами патологического состояния, описанного в настоящем документе, для замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с данным состоянием.

35

[0308] Размер дозы в терапевтических или профилактических целях соединения формулы (I), естественно, будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными принципами медицины.

5

Способы применения

[0309] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ модуляции активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

10

[0310] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ модуляции активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

15

[0311] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

20

[0312] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

25

[0313] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ингибируемого NLRP3, как описано в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

30

[0314] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

35

[0315] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ингибируемого NLRP3, как описано в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0316] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0317] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, в которые вовлечена активность NLRP3.

[0318] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллоидию или заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

[0319] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспаления, аутоиммунного заболевания, рака, инфекции, заболевания или расстройства центральной нервной системы, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, респираторного заболевания, заболевания почек, заболевания печени, заболевания глаз, заболевания кожи, лимфатического заболевания, ревматического заболевания, психологического заболевания, болезни «трансплантат против хозяина», аллоидии или заболевания, связанного с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0320] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения воспаления, аутоиммунного заболевания, рака, инфекции, заболевания или расстройства центральной нервной системы, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, респираторного заболевания, заболевания почек, заболевания печени, заболевания глаз, заболевания кожи, лимфатического заболевания, ревматического заболевания, психологического заболевания, болезни «трансплантат против хозяина», аллоидии или заболевания, связанного с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

5 [0321] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспаления, аутоиммунного заболевания, рака, инфекции, заболевания или расстройства центральной нервной системы, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, респираторного заболевания, заболевания почек, заболевания печени, заболевания глаз, заболевания кожи, лимфатического заболевания, ревматического заболевания, психологического заболевания, болезни «трансплантат

10 против хозяина», аллодинии или заболевания, связанного с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

15 [0322] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения воспаления, аутоиммунного заболевания, рака, инфекции, заболевания или расстройства центральной нервной системы, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, респираторного заболевания, заболевания почек, заболевания печени, заболевания глаз, заболевания кожи, лимфатического заболевания, ревматического

20 заболевания, психологического заболевания, болезни «трансплантат против хозяина», аллодинии или заболевания, связанного с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или

25 фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0323] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при модуляции активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

30 [0324] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при ингибировании активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0325] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

35 [0326] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при ингибировании NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0327] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в

качестве антагониста NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

5 [0328] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предотвращении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[0329] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

10 [0330] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для модуляции активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

15 [0331] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для ингибирования активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

20 [0332] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для модуляции NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0333] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для ингибирования NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

25 [0334] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

30 [0335] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

35 [0336] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для модуляции активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0337] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0338] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для модуляции NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

5 [0339] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования NLRP3 (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0340] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем
10 документе.

[0341] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или расстройства, описанных в настоящем документе.

[0342] Эффективность соединений по изобретению можно определить с помощью признанных в отрасли анализов/моделей заболеваний в соответствии со стандартными практиками ее выяснения, как описано в данной области техники и которые можно найти
15 в текущих общих знаниях.

[0343] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с вовлеченной активностью NLRP3.

20 [0344] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи,
25 лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодинию или заболевание, связанное с NLRP3.

[0345] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспаление.

30 [0346] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание.

[0347] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

35 [0348] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой инфекцию.

[0349] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство центральной нервной системы.

[0350] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство

представляет собой метаболическое заболевание.

[0351] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

5 [0352] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой респираторное заболевание.

[0353] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание почек.

[0354] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание печени.

10 [0355] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание глаз.

[0356] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание кожи.

15 [0357] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой лимфатическое заболевание.

[0358] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой ревматическое заболевание.

[0359] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой психологическое заболевание.

20 [0360] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь «трансплантат против хозяина».

[0361] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аллодинию.

25 [0362] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание, связанное с NLRP3.

[0363] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодинию или заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

35 [0364] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, амиотрофический латеральный склероз или рассеянный склероз.

[0365] В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание представляет собой стероид-резистентную астму.

[0366] В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание представляет собой тяжелую стероид-резистентную астму.

5 [0367] В некоторых вариантах осуществления заболевание почек представляет собой острое поражение почек, хроническую болезнь почек или редкое заболевание почек.

[0368] В некоторых вариантах осуществления заболевание кожи представляет собой псориаз, гнойный гидраденит (HS) или атопический дерматит.

10 [0369] В некоторых вариантах осуществления ревматическое заболевание представляет собой дерматомиозит, болезнь Стилла или ювенильный идиопатический артрит.

[0370] В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром.

15 [0371] В некоторых вариантах осуществления криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром представляет собой семейный простудный аутовоспалительный синдром, синдром Макла-Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста.

20 Пути введения

[0372] Соединения по настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить отдельно в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с одним или большим количеством веществ и/или видов терапии. Такое совместное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или

25 раздельного введения отдельных компонентов лечения.

[0373] Например, терапевтическую эффективность можно повысить за счет введения адъюванта (т. е. сам по себе адъювант может оказывать только минимальный терапевтический эффект, однако в комбинации с другим терапевтическим агентом общий терапевтический эффект для индивидуума будет выше). Альтернативно, только в

30 качестве примера, эффект для индивидуума можно повысить путем введения соединения формулы (I) с другим терапевтическим агентом (что также включает в себя терапевтическую схему), который также оказывает терапевтический эффект.

[0374] В случаях, когда соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединение по изобретению необязательно вводить

35 таким же путем, что и другие терапевтические агенты, а из-за разных физических и химических характеристик его можно вводить другим путем. Например, соединение по изобретению можно вводить перорально для получения и поддержания его достаточных уровней в крови, тогда как другой терапевтический агент может вводиться внутривенно.

Первоначальное введение может осуществляться в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, а затем, исходя из наблюдаемых эффектов, квалифицированный врач может менять дозу, способы введения и время введения.

5 [0375] Конкретный выбор другого терапевтического агента будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их мнения относительно состояния индивидуума и соответствующего протокола лечения. Согласно данному аспекту изобретения предложена комбинация для применения при лечении заболевания, в которое вовлечена активность инфламмасом, включающая соединение по изобретению, как определено в настоящем документе выше, 10 или его фармацевтически приемлемую соль, и другой подходящий агент.

[0376] В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с подходящим, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

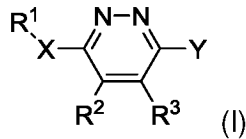
15 [0377] В отношении любой из упомянутых выше фармацевтических композиций, процессов, способов, применений, лекарственных средств и производственных свойств настоящего изобретения также применяется любой из альтернативных вариантов осуществления макромолекул по настоящему изобретению, описанных в настоящем документе.

20 [0378] Соединения по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, системно/периферически или местно (т.е. в месте желаемого действия).

[0379] Пути введения включают в себя, помимо прочего, пероральный (например, при приеме внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (включая, например, 25 пленку, пластырь и т. д.); трансмукозальный (включая, например, пленку, пластырь и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); введение в глаз (например, глазные капли); ингаляционный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный 30 (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрисердечный, интратекальный, интраспинальный, интракапсулярный, субкапсулярный, внутриглазничный, внутрибрюшинный, интратрахеальный, подкожный, внутрисуставной, субарахноидальный и интрастернальный; с помощью имплантата депо 35 или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

Иллюстративные варианты осуществления

[0380] Иллюстративный вариант осуществления 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

5 R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

10 или R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим
15 количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₅-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆
20 галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим
25 количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
30 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
35 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -

$R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

R^{2a} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген или C_1-C_6 галогеналкил;

R^4 отсутствует, представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

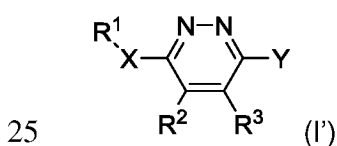
R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил; и

t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

[0381] Иллюстративный вариант осуществления 2. Соединение формулы (I')



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой $N(R^a)$, O, S или $C(R^b)(R^c)$;

R^a представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R^1 с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^c представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₅-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆ галогеналкил

R⁴ отсутствует, представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁶ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

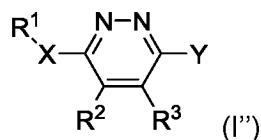
R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил; и

t равно 1 или 2;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный морфолинилом.

[0382] Иллюстративный вариант осуществления 3. Соединение формулы (I'')



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

5 R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

10 или R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₅-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

15 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

20 R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

25 R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -

$R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила;

R^4 отсутствует, представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

5 R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

10 R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

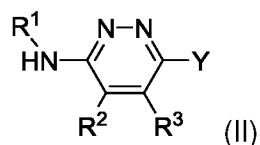
R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил; и

15 t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

20 [0383] Иллюстративный вариант осуществления 4. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

25 Y представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C_5-C_{10} арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$;

35 R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ или $-R^4P(O)(R^5)_2$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим

количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

5 R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_iR^5$, $-R^4S(O)_iN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_i(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила;

10 R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_iR^5$, $-R^4S(O)_iN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_i(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

20 R^{2a} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген или C_1-C_6 галогеналкил;

R^4 отсутствует, представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

25 R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

30 R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил; и

t равно 1 или 2;

35 при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

[0384] Иллюстративный вариант осуществления 5. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой $N(R^a)$, O, S или $C(R^b)(R^c)$.

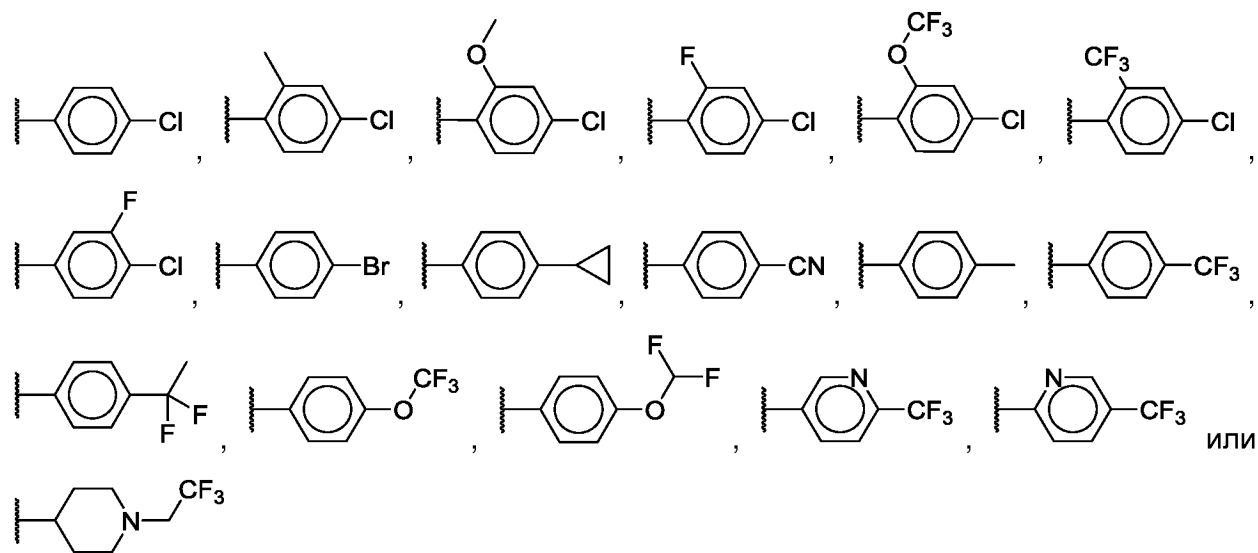
- [0385] Иллюстративный вариант осуществления 6. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой $N(R^a)$.
- [0386] Иллюстративный вариант осуществления 7. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой NH.
- 5 [0387] Иллюстративный вариант осуществления 8. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой $N(C_{1-6}$ алкил).
- [0388] Иллюстративный вариант осуществления 9. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^a представляет собой H.
- 10 [0389] Иллюстративный вариант осуществления 10. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^a представляет собой метил.
- [0390] Иллюстративный вариант осуществления 11. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.
- 15 [0391] Иллюстративный вариант осуществления 12. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.
- 20 [0392] Иллюстративный вариант осуществления 13. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой пиперидинил, замещенный одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.
- 25 [0393] Иллюстративный вариант осуществления 14. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой C_5-C_{10} арил, замещенный одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.
- 30 [0394] Иллюстративный вариант осуществления 15. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой фенил, замещенный одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.
- 35 [0395] Иллюстративный вариант осуществления 16. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой фенил, замещенный одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$, где по меньшей мере

одна замена замещена в пара-положении на фенильном кольце.

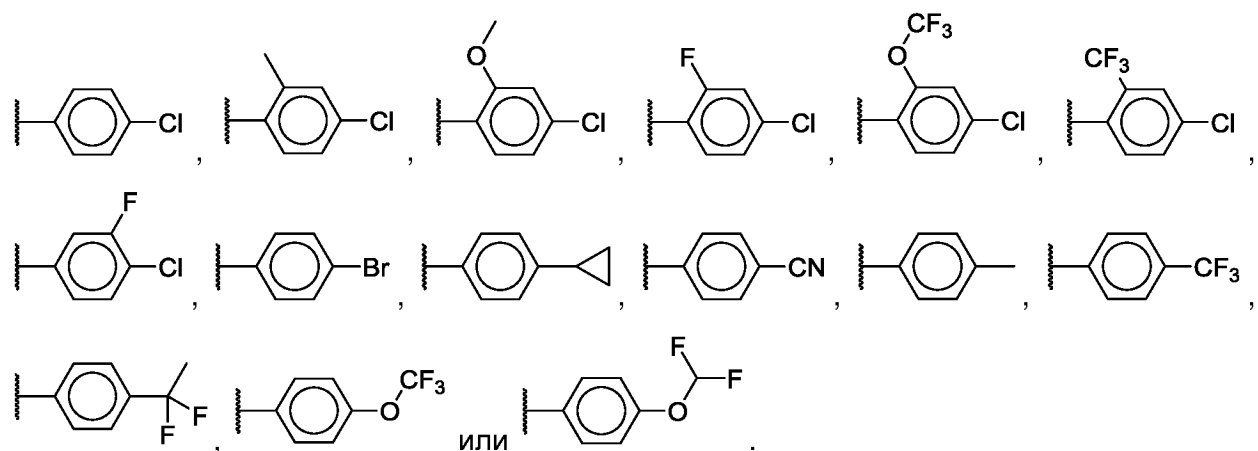
[0396] Иллюстративный вариант осуществления 17. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой фенил, замещенный в пара-положении фенильного кольца C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₃-C₈ циклоалкилом, галогеном, циано или -R⁴OR⁵.

[0397] Иллюстративный вариант осуществления 18. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой фенил, замещенный двумя из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵, где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении на фенильном кольце.

[0398] Иллюстративный вариант осуществления 19. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой



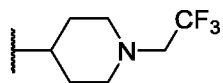
[0399] Иллюстративный вариант осуществления 20. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой



[0400] Иллюстративный вариант осуществления 21. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой



[0401] Иллюстративный вариант осуществления 22. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой



5 [0402] Иллюстративный вариант осуществления 23. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R² представляет собой водород или C₁-C₆ алкил.

10 [0403] Иллюстративный вариант осуществления 24. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R² представляет собой водород.

[0404] Иллюстративный вариант осуществления 25. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R² представляет собой C₁-C₆ алкил.

15 [0405] Иллюстративный вариант осуществления 26. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R² представляет собой метил.

[0406] Иллюстративный вариант осуществления 27. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R³ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил.

20 [0407] Иллюстративный вариант осуществления 28. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R³ представляет собой водород.

25 [0408] Иллюстративный вариант осуществления 29. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0409] Иллюстративный вариант осуществления 30. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R³ представляет собой метил.

30 [0410] Иллюстративный вариант осуществления 31. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a}.

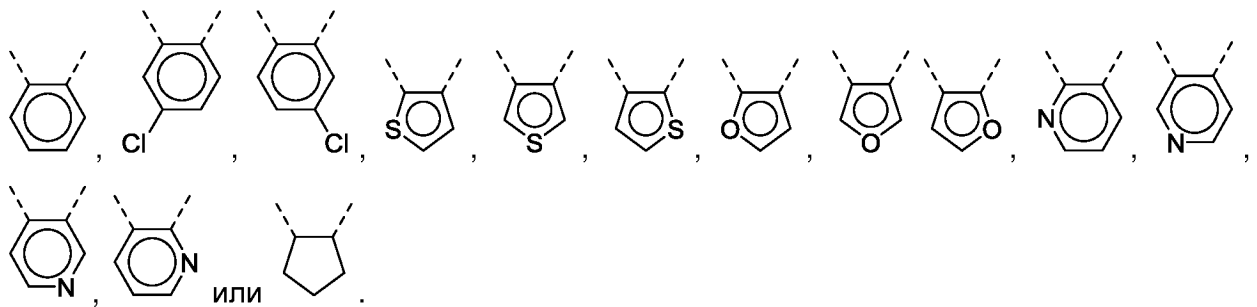
35 [0411] Иллюстративный вариант осуществления 32. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^{2a} представляет собой водород или галоген.

[0412] Иллюстративный вариант осуществления 33. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^{2a} представляет собой водород.

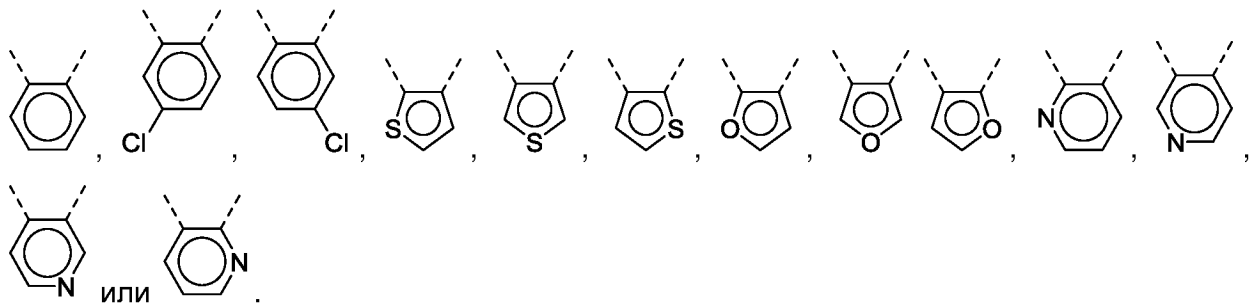
5 [0413] Иллюстративный вариант осуществления 34. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^{2a} представляет собой галоген.

[0414] Иллюстративный вариант осуществления 35. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^{2a} представляет собой Cl.

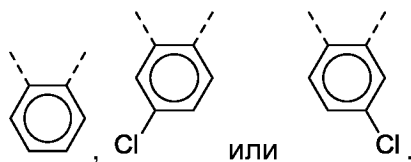
10 [0415] Иллюстративный вариант осуществления 36. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



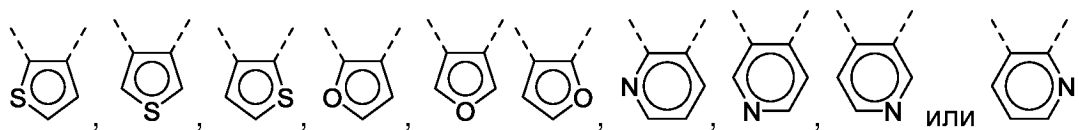
15 [0416] Иллюстративный вариант осуществления 37. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



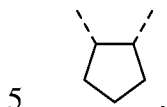
20 [0417] Иллюстративный вариант осуществления 38. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



25 [0418] Иллюстративный вариант осуществления 39. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



[0419] Иллюстративный вариант осуществления 40. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



[0420] Иллюстративный вариант осуществления 41. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

10
15

[0421] Иллюстративный вариант осуществления 42. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

20

[0422] Иллюстративный вариант осуществления 43. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

25

[0423] Иллюстративный вариант осуществления 44. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5 - C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

30

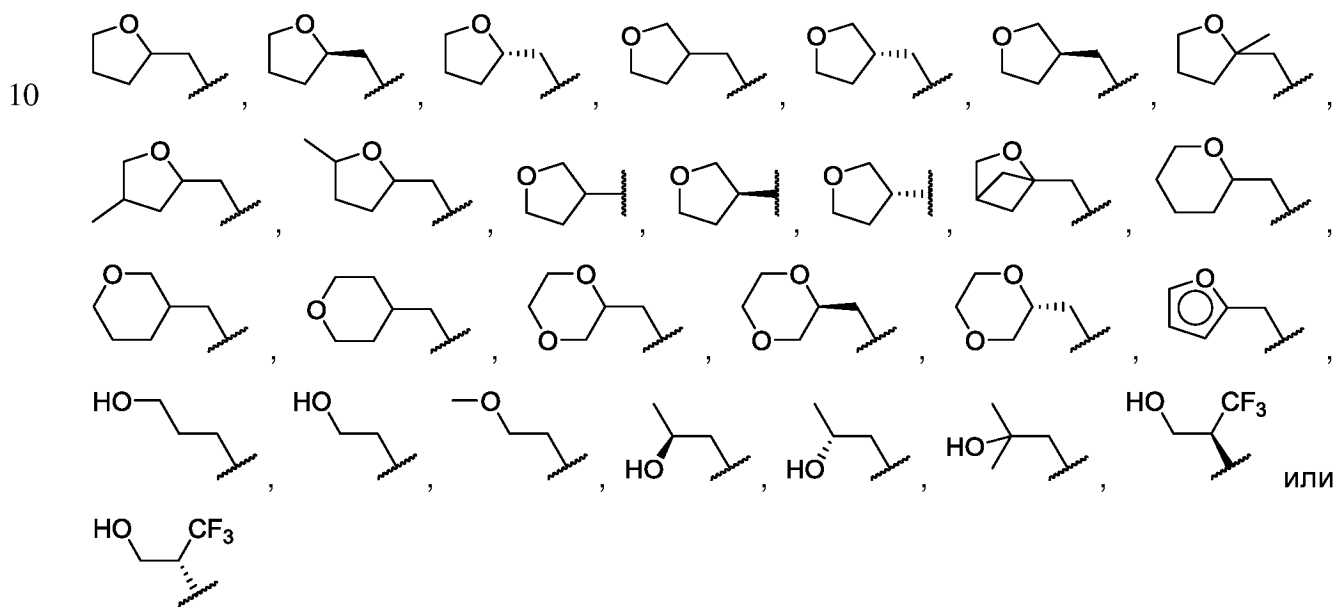
[0424] Иллюстративный вариант осуществления 45. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой 5–9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством из

35

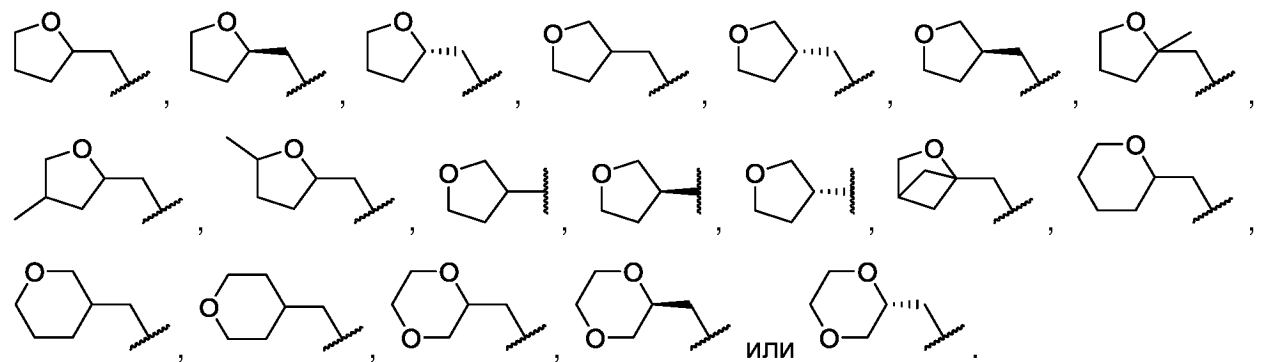
галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

5 [0425] Иллюстративный вариант осуществления 46. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил или 3–8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или большим количеством $-R^4OR^5$.

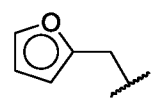
[0426] Иллюстративный вариант осуществления 47. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой



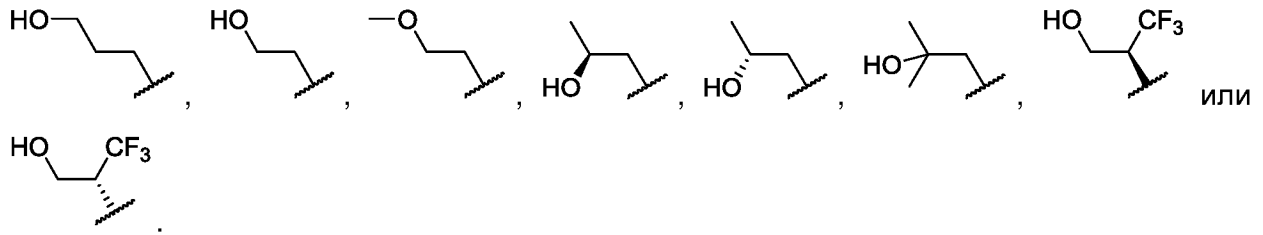
15 [0427] Иллюстративный вариант осуществления 48. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой



20 [0428] Иллюстративный вариант осуществления 49. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой



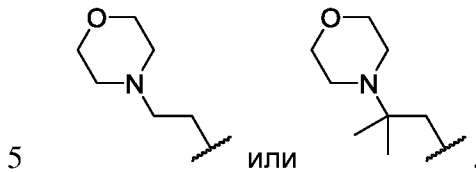
[0429] Иллюстративный вариант осуществления 50. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой



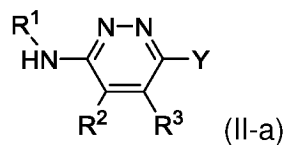
- [0430] Иллюстративный вариант осуществления 51. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^4 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.
- 5 [0431] Иллюстративный вариант осуществления 52. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^4 отсутствует.
- [0432] Иллюстративный вариант осуществления 53. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^5 представляет собой
- 10 водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.
- [0433] Иллюстративный вариант осуществления 54. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^5 представляет собой
- 15 водород.
- [0434] Иллюстративный вариант осуществления 55. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.
- [0435] Иллюстративный вариант осуществления 56. Соединение по любому из
- 20 предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^5 представляет собой метил.
- [0436] Иллюстративный вариант осуществления 57. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.
- 25 [0437] Иллюстративный вариант осуществления 58. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.
- [0438] Иллюстративный вариант осуществления 59. Соединение по любому из
- 30 предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил.
- [0439] Иллюстративный вариант осуществления 60. Соединение по любому из
- 35 предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил.

[0440] Иллюстративный вариант осуществления 61. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где t равно 1 или 2.

[0441] Иллюстративный вариант осуществления 62. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 не представляет собой



[0442] Иллюстративный вариант осуществления 63. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-a):

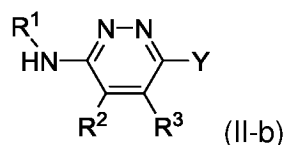


10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

15 R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3 - C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} .

[0443] Иллюстративный вариант осуществления 64. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-b):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

25 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

30 [0444] Иллюстративный вариант осуществления 65. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение

формулы (II-c):

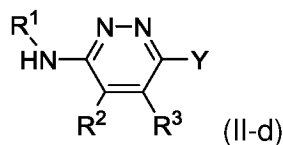


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

- 5 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

- 10 [0445] Иллюстративный вариант осуществления 66. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-d):

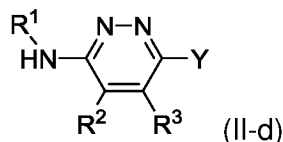


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

- 15 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, 3–8-членного гетероциклоалкила или 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

- 20 [0446] Иллюстративный вариант осуществления 67. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-d):



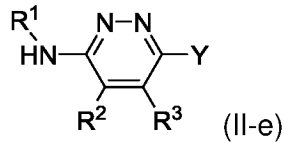
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

- 25 R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5–9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

- 30 [0447] Иллюстративный вариант осуществления 68. Соединение по иллюстративному

варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-e):



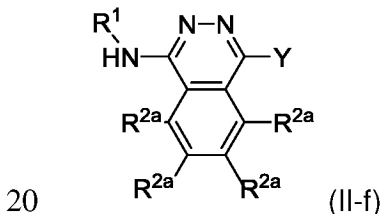
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a}; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵.

[0448] Иллюстративный вариант осуществления 69. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-f):

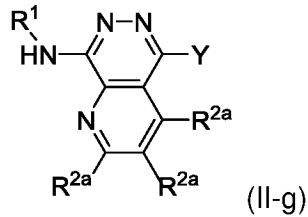


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵.

[0449] Иллюстративный вариант осуществления 70. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-g):

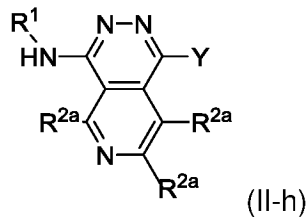


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

5 R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

10 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

[0450] Иллюстративный вариант осуществления 71. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-h):

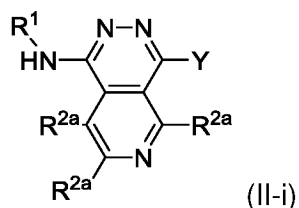


15 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

20 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

25 [0451] Иллюстративный вариант осуществления 72. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-i):

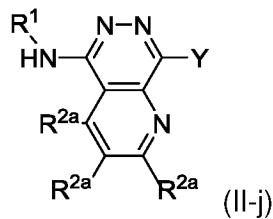


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

5 R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

10 [0452] Иллюстративный вариант осуществления 73. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 4, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-j):



15 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила; и

20 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен любым одним, двумя или тремя из C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

25 [0453] Иллюстративный вариант осуществления 74. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где соединение выбрано из соединений 1–81, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, стереоизомера или таутомера.

[0454] Иллюстративный вариант осуществления 75. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где соединение выбрано из соединений, указанных в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, стереоизомера или таутомера.

30 [0455] Иллюстративный вариант осуществления 76. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где соединение выбрано из соединений, указанных в Таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, стереоизомера или таутомера.

- [0456] Иллюстративный вариант осуществления 77. Соединение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 74–76 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
- 5 [0457] Иллюстративный вариант осуществления 78. Соединение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 74–76 или его фармацевтически приемлемая соль.
- [0458] Иллюстративный вариант осуществления 79. Изотопное производное соединения по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления.
- 10 [0459] Иллюстративный вариант осуществления 80. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.
- [0460] Иллюстративный вариант осуществления 81. Способ лечения или 5-9ия заболевания или расстройства, связанного с NLRP3, причем способ включает введение субъекту по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления.
- 15 [0461] Иллюстративный вариант осуществления 82. Способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение субъекту по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления.
- 20 [0462] Иллюстративный вариант осуществления 83. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления для применения при лечении или предотвращении заболевания или расстройства, связанного с NLRP3.
- [0463] Иллюстративный вариант осуществления 84. Применение соединения по любому из предшествующих иллюстративных вариантов осуществления для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с NLRP3.
- 25 [0464] Иллюстративный вариант осуществления 85. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где субъект является человеком.
- 30 [0465] Иллюстративный вариант осуществления 86. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где заболевание или расстройство, связанное с NLRP3, представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание, психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодинию или
- 35

заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

5 [0466] Иллюстративный вариант осуществления 87. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где заболевание или расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, амиотрофический латеральный склероз или рассеянный склероз.

10 [0467] Иллюстративный вариант осуществления 88. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где заболевание почек представляет собой острое поражение почек, хроническую болезнь почек или редкое заболевание почек.

15 [0468] Иллюстративный вариант осуществления 89. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где заболевание кожи представляет собой псориаз, гнойный гидраденит (HS) или атопический дерматит.

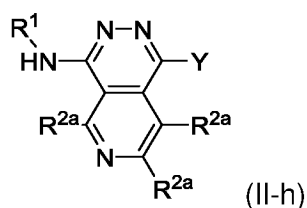
[0469] Иллюстративный вариант осуществления 90. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где ревматическое заболевание представляет собой дерматомиозит, болезнь Стилла или ювенильный идиопатический артрит.

20 [0470] Иллюстративный вариант осуществления 91. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где заболевание, связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром.

25 [0471] Иллюстративный вариант осуществления 92. Способ, соединение или применение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром представляет собой семейный простудный аутовоспалительный синдром, синдром Макла-Уэллса или мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста.

30 *Иллюстративные варианты осуществления А*

[0472] Иллюстративный вариант осуществления 1А. Соединение формулы (II-h):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R^{2a} представляет собой водород;

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10}$ арил), $-(CH_2)_n-(3-8-членный$ гетероциклоалкил) или $-(CH_2)_n-(5-9-членный$ гетероарил), где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен
5 одним или большим количеством из галогена, CN, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, $-R^4OR^5$ или $-NR^5R^6$; и

Y представляет собой C_6-C_{10} арил, где арил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила или $-R^4OR^5$;

R^4 представляет собой связь, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D; и

n представляет собой целое число от 0 до 4.

[0473] Иллюстративный вариант осуществления 2A. Соединение по иллюстративному
15 варианту осуществления 1A, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, CN, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_6-C_{10} арила, $-NR^4R^5$ или $-R^4OR^5$.

[0474] Иллюстративный вариант осуществления 3A. Соединение по иллюстративному
20 варианту осуществления 2A, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из CN, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.

[0475] Иллюстративный вариант осуществления 4A. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 3A, где R^4 представляет собой связь.

[0476] Иллюстративный вариант осуществления 5A. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 3A, где R^5 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

[0477] Иллюстративный вариант осуществления 6A. Соединение по иллюстративному
25 варианту осуществления 1A, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_n-(3-8-членный$ гетероциклоалкил).

[0478] Иллюстративный вариант осуществления 7A. Соединение по иллюстративному
30 варианту осуществления 6A, где гетероциклоалкил замещен одним или большим количеством из галогена, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.

[0479] Иллюстративный вариант осуществления 8A. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 6A, где n представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1.

[0480] Иллюстративный вариант осуществления 9A. Соединение по иллюстративному
35 варианту осуществления 1A, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил).

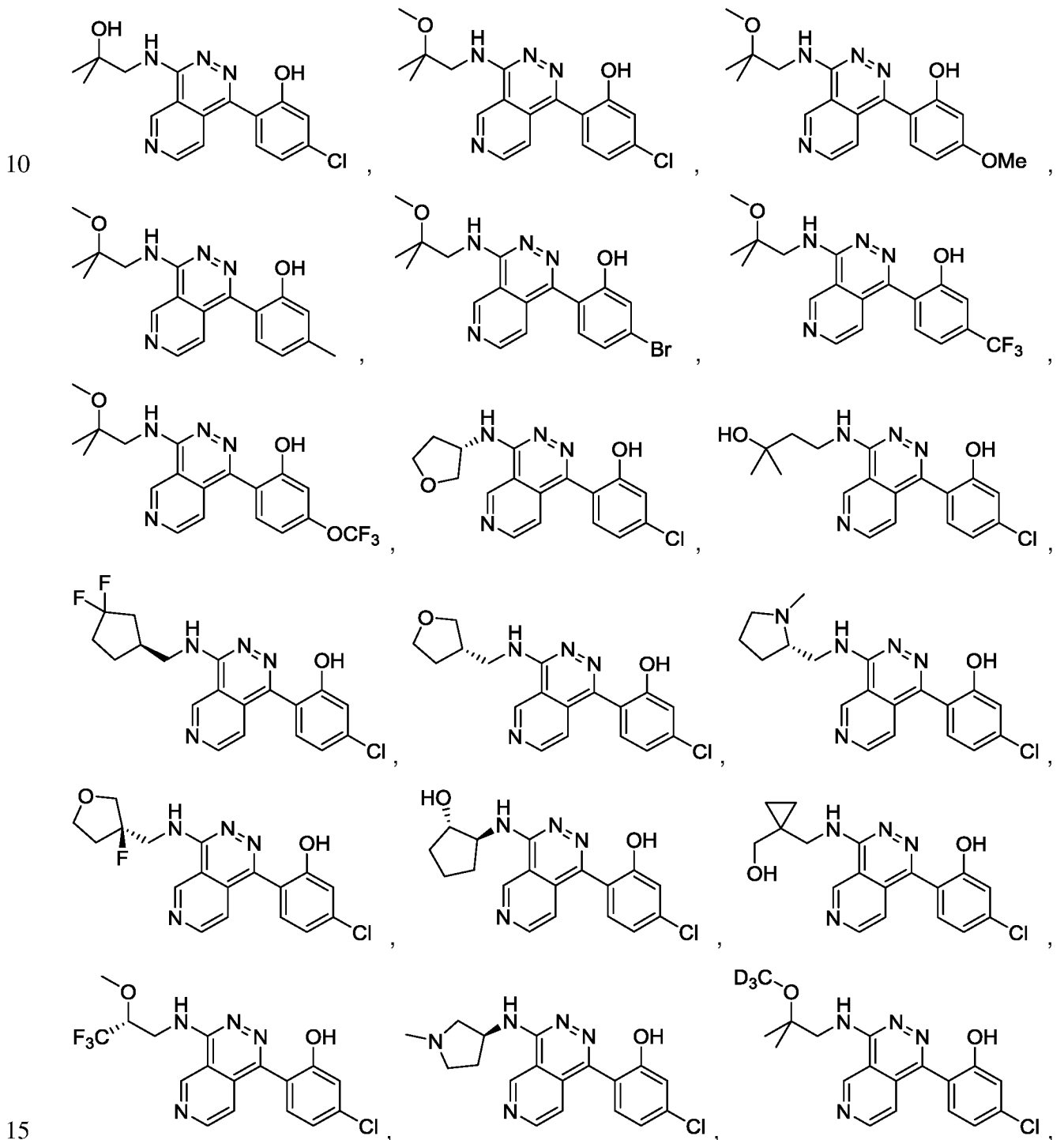
[0481] Иллюстративный вариант осуществления 10A. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 9A, где циклоалкил замещен одним или большим количеством из галогена, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$.

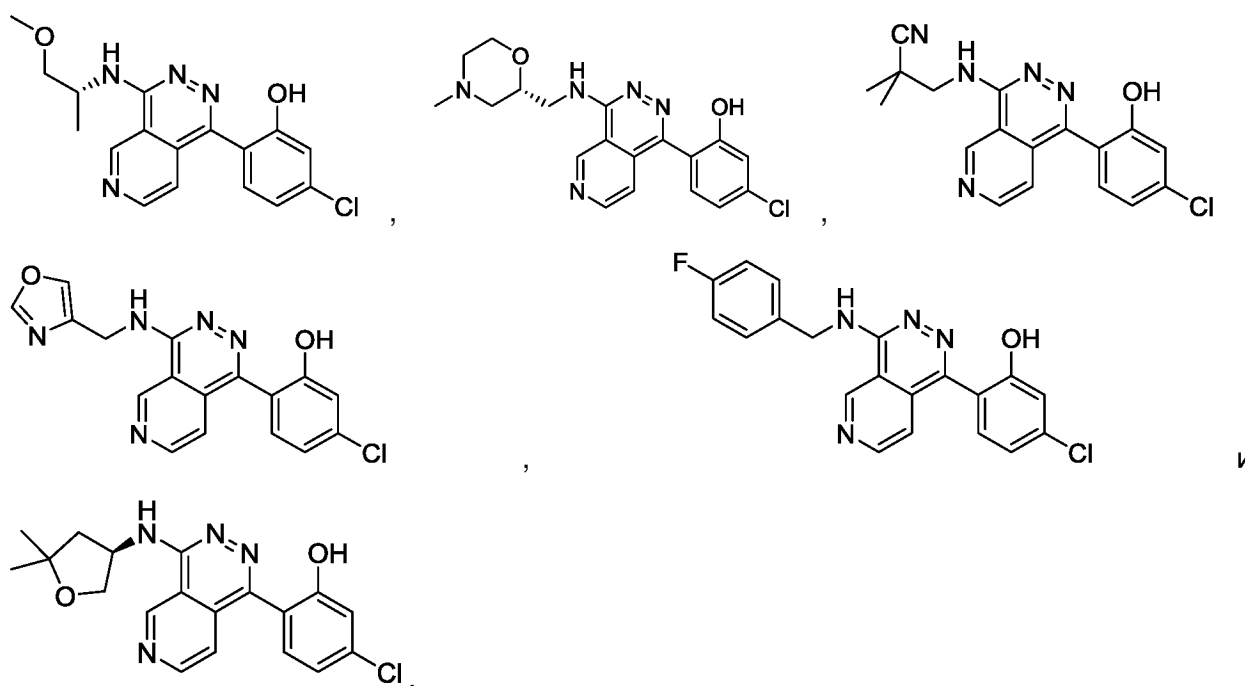
[0482] Иллюстративный вариант осуществления 11А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 1А, где Y представляет собой C₆-C₁₀ арил.

[0483] Иллюстративный вариант осуществления 12А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 11А, где Y представляет собой фенил.

5 [0484] Иллюстративный вариант осуществления 13А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 12А, где фенил замещен одним или большим количеством из галогена, C₁-C₆ алкила или -R⁴OR⁵.

[0485] Иллюстративный вариант осуществления 14А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 1А, выбранное из





- [0486] Иллюстративный вариант осуществления 15А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 14А, выбранное из
- 5 5-хлор-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-
 - 10 (трифторметокси)фенола;
 - (S)-5-хлор-2-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - (S)-5-хлор-2-(4-(((3,3-дифторциклопентил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - (R)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-
 - 15 ил)фенола;
 - 5-хлор-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 5-хлор-2-(4-((оксазол-4-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола; и
 - 5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

- [0487] Иллюстративный вариант осуществления 16А. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 15А, выбранное из
- 20 5-хлор-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - (S)-5-хлор-2-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
 - 5-хлор-2-(4-((оксазол-4-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола; и
 - 25 5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0488] Иллюстративный вариант осуществления 17А. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по иллюстративному варианту осуществления 1А и

фармацевтически приемлемый носитель.

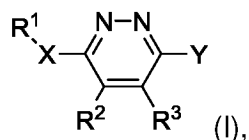
[0489] Иллюстративный вариант осуществления 18А. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по иллюстративному варианту осуществления 14А и фармацевтически приемлемый носитель.

5 [0490] Иллюстративный вариант осуществления 19А. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по иллюстративному варианту осуществления 15А и фармацевтически приемлемый носитель.

[0491] Иллюстративный вариант осуществления 20А. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по иллюстративному варианту осуществления 16А и
10 фармацевтически приемлемый носитель.

Иллюстративные варианты осуществления В

[0492] Иллюстративный вариант осуществления 1В. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат,
15 стереоизомер или таутомер, где:

X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

20 R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил; или

R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀
25 арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
30 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил), -
(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -
R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -
35 R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈

циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил
 5 необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила,
 -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного
 гетероарила;

R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный
 гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
 10 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил
 или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆
 алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆
 алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный
 гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
 15 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил
 или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆
 алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила; или

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈
 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил,
 20 где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный
 гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆
 галогеналкил;

R⁴ представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

25 R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил
 необязательно замещен одним или большим количеством D;

R⁶ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

30 R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил,
 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

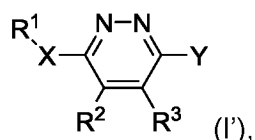
35 R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный
 гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R¹ не представляет собой C₂ или C₄ алкил, замещенный морфолинилом.

[0493] Иллюстративный вариант осуществления 2В. Соединение формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

5 X представляет собой N(R^a), O, S или C(R^b)(R^c);

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R¹ с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

10 R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил; или

R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил;

Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил,

15 C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

20 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил) или -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил

25 необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

30 R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

35 R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆ галогеналкил;

R^4 представляет собой связь, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

5 R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

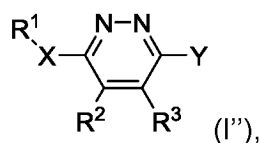
10 R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

15 при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.
[0494] Иллюстративный вариант осуществления 3В. Соединение формулы I''':



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

20 X представляет собой $N(R^a)$, O, S или $C(R^b)(R^c)$;

R^a представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^a циклизуется с R^1 с образованием 3–8-членного гетероциклоалкила;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

25 R^c представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил;

30 Y представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$;

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10}$ арил), $-(CH_2)_n-(3-8-членный$ гетероциклоалкил) или $-(CH_2)_n-(5-9-членный$ гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ или $-R^4P(O)(R^5)_2$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1-C_6 алкила, $-NR^5R^6$, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила;

R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–9-членный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ или $-R^4SF_5$, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, галогена или C_1-C_6 галогеналкила;

R^4 представляет собой связь, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где R^4 может представлять собой только связь с $-R^4OR^5$;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

[0495] Иллюстративный вариант осуществления 4В. Соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

5 Y представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3–8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5–9-членного гетероарила, галогена, циано, -R⁴OR⁵, -
10 R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅;

 R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3–8-членный гетероциклоалкил) или -(CH₂)_n-(5–9-членный гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -
15 R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) или -R⁴P(O)(R⁵)₂, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C₁-C₆ алкила, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила,
20 необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила;

 R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
25 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила;

 R³ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5–9-членный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -
30 R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ или -R⁴SF₅, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из C₁-C₆ алкила, галогена или C₁-C₆ галогеналкила; или

 R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈
35 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5–9-членный гетероарил,

где C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, галоген или C_1-C_6 галогеналкил;

5 R^4 представляет собой связь, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D;

10 R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил; или

15 R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3–8-членный гетероциклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 1 или 2;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

20 [0496] Иллюстративный вариант осуществления 5B. Соединение по иллюстративному варианту осуществления 1B, где:

X представляет собой $N(R^a)$ или O;

R^a представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

25 Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$ или $-R^4SF_5$;

30 R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкил), $-(CH_2)_n-(3-8-членный гетероциклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10}$ арил) или $-(CH_2)_n-(5-9-членный гетероарил)$, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, CN, C_1-C_6 алкила или $-R^4OR^5$;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов;

35 R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил

или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ,

R^{2a} представляет собой галоген;

R^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

5 R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним или большим количеством D; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии что R^1 не представляет собой C_2 или C_4 алкил, замещенный морфолинилом.

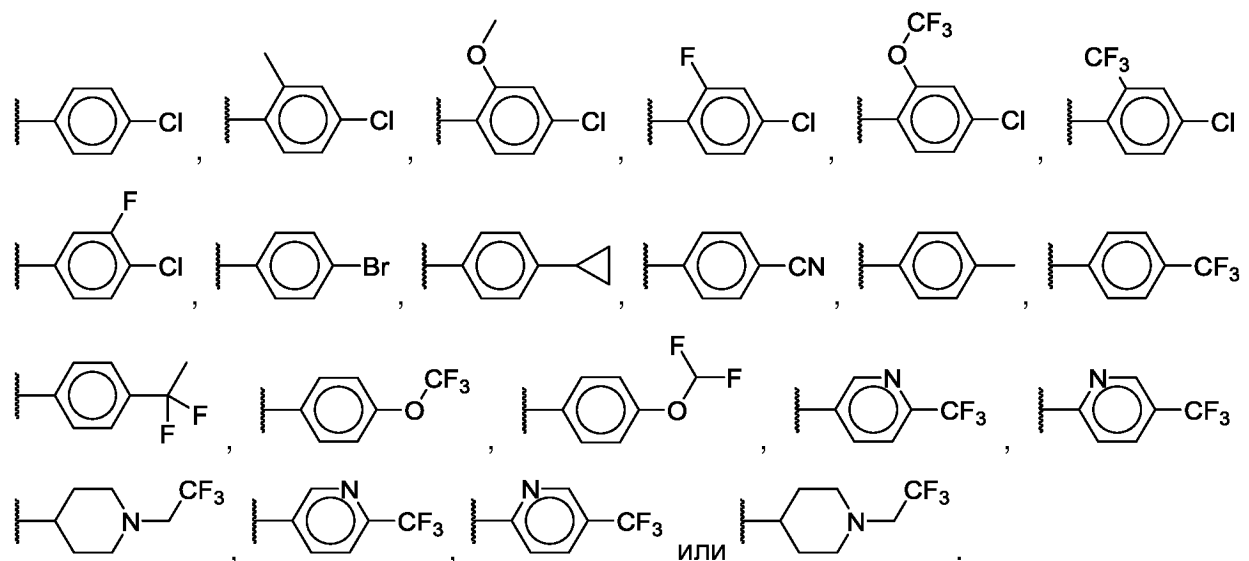
10 [0497] Иллюстративный вариант осуществления 6B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой $N(R^a)$ или O.

[0498] Иллюстративный вариант осуществления 7B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где X представляет собой NH.

15 [0499] Иллюстративный вариант осуществления 8B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где 3–8-членный гетероциклоалкил, C_5 - C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

20 [0500] Иллюстративный вариант осуществления 9B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой пиперидинил или фенил, причем пиперидинил или фенил замещен одним или большим количеством из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$.

25 [0501] Иллюстративный вариант осуществления 10B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где Y представляет собой



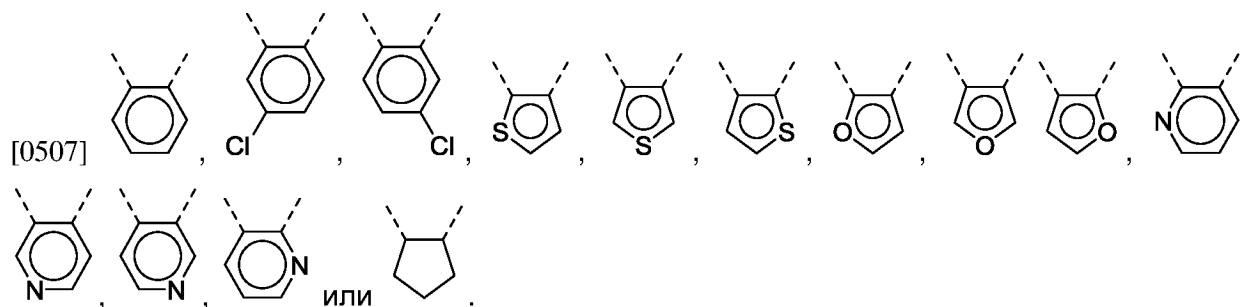
[0502] Иллюстративный вариант осуществления 11В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

5 [0503] Иллюстративный вариант осуществления 12В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

10 [0504] Иллюстративный вариант осуществления 13В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_8 циклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил, где C_3-C_8 циклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5–9-членный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} .

[0505] Иллюстративный вариант осуществления 14В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^{2a} представляет собой водород или галоген.

15 [0506] Иллюстративный вариант осуществления 15В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



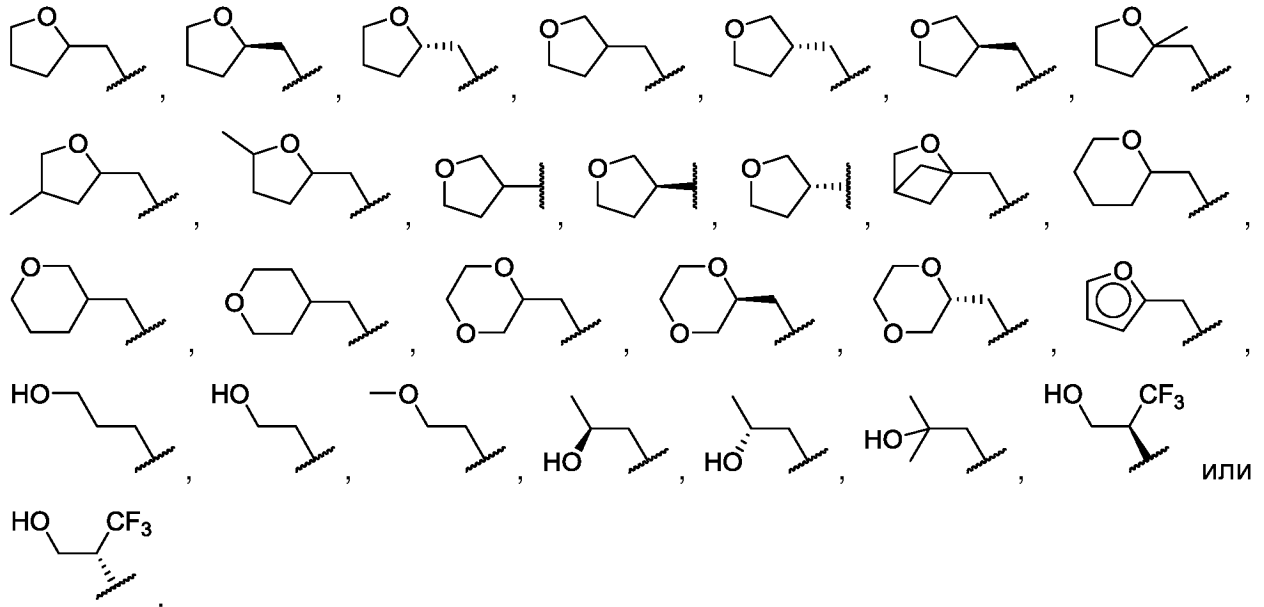
20 [0508] Иллюстративный вариант осуществления 16В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

25 [0509] Иллюстративный вариант осуществления 17В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством из галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

30 [0510] Иллюстративный вариант осуществления 18В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой 5–9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством из

галогена, $-R^4OR^5$, необязательно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_5-C_{10} арила или необязательно замещенного 5–9-членного гетероарила.

5 [0511] Иллюстративный вариант осуществления 19B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 представляет собой



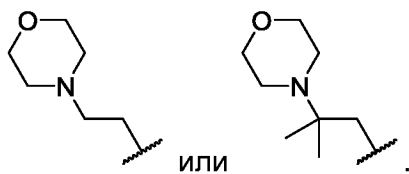
[0512] Иллюстративный вариант осуществления 20B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^4 представляет собой связь, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

15 [0513] Иллюстративный вариант осуществления 21B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^5 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

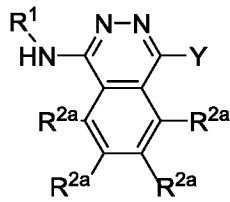
[0514] Иллюстративный вариант осуществления 22B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^6 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

20 [0515] Иллюстративный вариант осуществления 23B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где n равно 0, 1 или 2.

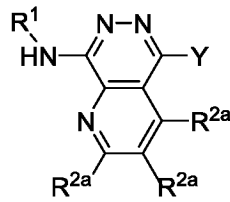
[0516] Иллюстративный вариант осуществления 24B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где R^1 не представляет собой



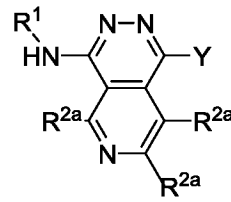
[0517] Иллюстративный вариант осуществления 25B. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где соединение представляет собой соединение формулы (II-f), (II-g), (II-h), (II-i) или (II-j):



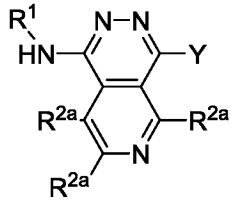
(II-f),



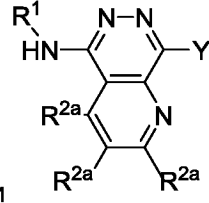
(II-g),



(II-h),



(II-i) или



(II-j),

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер.

5 [0518] Иллюстративный вариант осуществления 26В. Соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления, где соединение выбрано из соединений, указанных в таблице 1 или таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, стереоизомера или таутомера.

10 [0519] Иллюстративный вариант осуществления 27В. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих иллюстративных вариантов осуществления и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

15 [0520] Иллюстративный вариант осуществления 28В. Способ модуляции NLRP3, включающий введение субъекту соединения по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1В–26В или фармацевтической композиции по иллюстративному варианту осуществления 27В.

20 [0521] Иллюстративный вариант осуществления 29В. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, включающий введение субъекту соединения по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1В–26В или фармацевтической композиции по иллюстративному варианту осуществления 27В.

[0522] Иллюстративный вариант осуществления 30В. Соединение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1В–26В или фармацевтическая композиция по иллюстративному варианту осуществления 27В для применения при лечении или предотвращении заболевания или расстройства.

25 [0523] Иллюстративный вариант осуществления 31В. Применение соединения по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1В–26В для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства.

30 [0524] Иллюстративный вариант осуществления 32В. Применение соединения по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1В–26В для лечения или предотвращения заболевания или расстройства.

- [0525] Иллюстративный вариант осуществления 33В. Способ, соединение или применение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28В–32В, где заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с NLRP3.
- 5 [0526] Иллюстративный вариант осуществления 34В. Способ, соединение или применение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28В–33В, где субъект является человеком.
- [0527] Иллюстративный вариант осуществления 35В. Способ, соединение или применение по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28В–34В, где
- 10 заболевание или расстройство представляет собой воспаление, аутоиммунное заболевание, рак, инфекцию, заболевание или расстройство центральной нервной системы, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, респираторное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание кожи, лимфатическое заболевание, ревматическое заболевание,
- 15 психологическое заболевание, болезнь «трансплантат против хозяина», аллодинию или заболевание, связанное с NLRP3.
- [0528] Иллюстративный вариант осуществления 36В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где заболевание или расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона,
- 20 болезнь Альцгеймера, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, амиотрофический латеральный склероз или рассеянный склероз
- [0529] Иллюстративный вариант осуществления 37В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где заболевание почек представляет собой острое поражение почек, хроническую болезнь почек или редкое
- 25 заболевание почек.
- [0530] Иллюстративный вариант осуществления 38В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где заболевание кожи представляет собой псориаз, гнойный гидраденит (HS) или атопический дерматит.
- [0531] Иллюстративный вариант осуществления 39В. Способ, соединение или
- 30 применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где ревматическое заболевание представляет собой дерматомиозит, болезнь Стилла или ювенильный идиопатический артрит.
- [0532] Иллюстративный вариант осуществления 40В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где заболевание,
- 35 связанное с NLRP3, имеется у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3.
- [0533] Иллюстративный вариант осуществления 41В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 40В, где заболевание,

связанное с NLRP3, у субъекта, который был определен как носитель зародышевой или соматической немолчащей мутации в NLRP3, представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром.

5 [0534] Иллюстративный вариант осуществления 42В. Способ, соединение или применение по иллюстративному варианту осуществления 35В, где криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром представляет собой семейный простудный аутовоспалительный синдром, синдром Макла-Уэллса или мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста.

10 ПРИМЕРЫ

[0535] В иллюстративных целях нейтральные соединения формулы (I) были синтезированы и протестированы в примерах. Следует понимать, что нейтральные соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие фармацевтически приемлемые соли соединений с помощью обычных методик в данной области техники (например, путем омыления сложного эфира в соль карбоновой кислоты или путем гидролиза амида с образованием соответствующей карбоновой кислоты, а затем преобразования карбоновой кислоты в соль карбоновой кислоты).

15 [0536] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали при 400 МГц, как указано, и при 300,3 К, если не указано иное; химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.). Спектры регистрировали с помощью прибора Bruker Avance 400 с 8, 16 и 32 сканированиями.

[0537] Хроматограммы и спектры ЖХ-МС регистрировали с помощью Shimadzu ЖХМС-2020. Объемы вводимых проб составили 0,7–8,0 мкл, а скорости потока, как правило, составляли 0,8 или 1,2 мл/мин. Способами обнаружения являлись диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100–1000 Да. Растворители представляли собой градиенты воды и ацетонитрила, содержащие модификатор (как правило, 0,01–0,04%), такой как трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

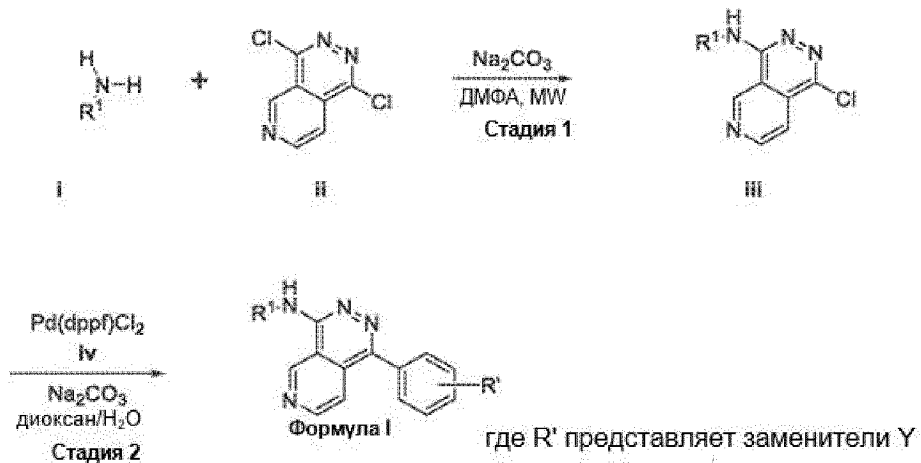
[0538] Сокращения:

30	ДМФА	N,N-диметилформаид
	ДМСО	диметилсульфоксид
	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	ИЭР	ионизация электрораспылением
	EtOAc или ЭА	этилацетат
35	EtOH	этанол
	ч	час(-ы)
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

	MeCN или ACN	ацетонитрил
	мин	минута(-ы)
	mw	микроволновое излучение
	m/z	масса/заряд
5	PE	петролейный эфир
	препаративная ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
	к. т.	комнатная температура
	В	выход

10 [0539] Подходящий общий путь получения соединения по данной заявке может быть описан с использованием протокола А из **схемы 2** в настоящем документе.

Схема 2

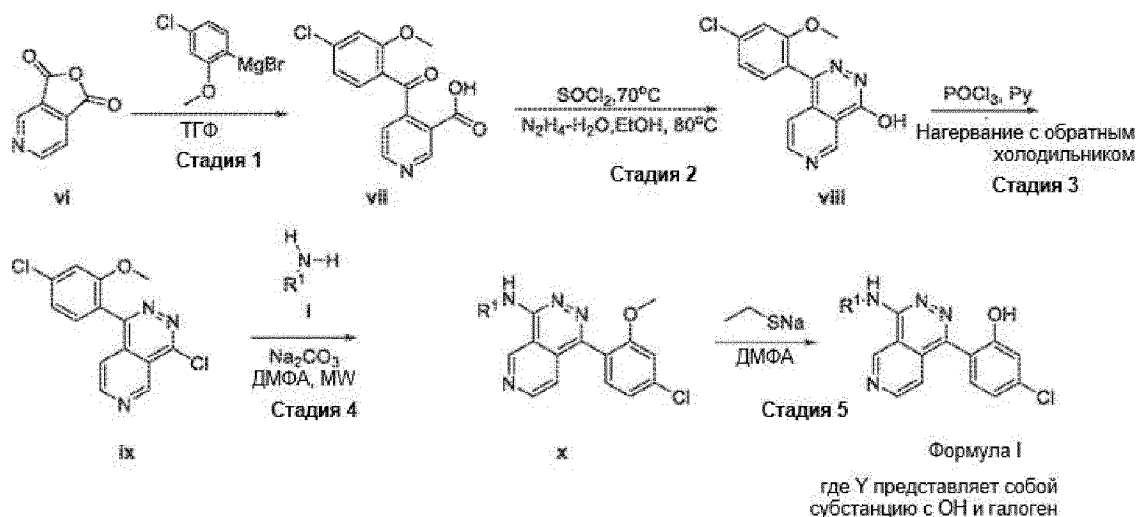


15 [0540] Стадия 1 включает в себя реакцию S_NAr между амином (i) и арилдихлоридом (ii) с получением целевого хлорарильного промежуточного соединения (iii). Стадия 2 включает в себя перекрестное сочетание между промежуточным соединением (iii) и желаемыми борновыми кислотами или боронатами iv с получением желаемого соединения **формулы I**. Амины i, арилдихлориды ii и бороновые кислоты или боронаты iv являются либо коммерчески доступными, либо известными в химической литературе, если не

20 указано иное.

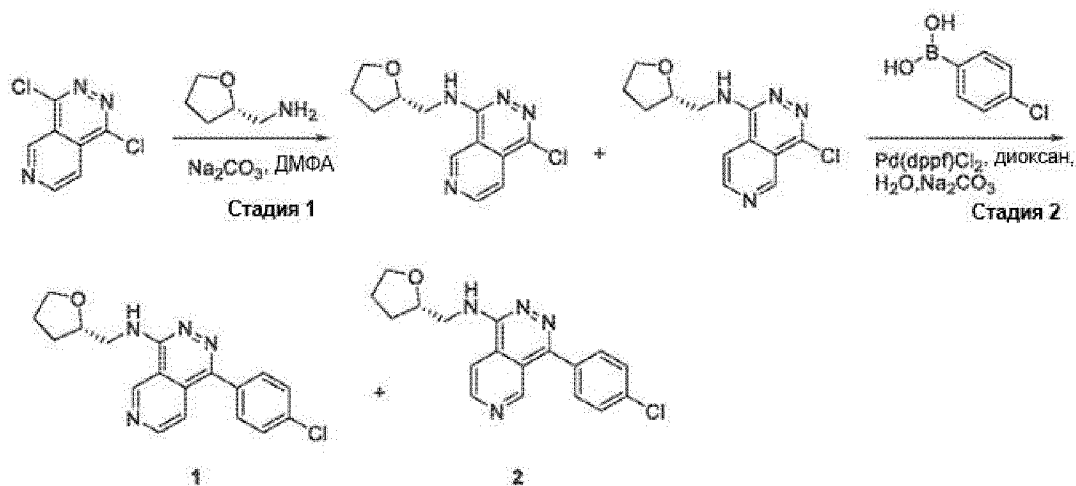
[0541] Подходящий общий путь получения соединения по данной заявке также описан с использованием протокола В из **схемы 3** в настоящем документе.

Схема 3



[0542] Стадия 1 включает в себя раскрытие коммерчески доступного ангидрида 3,4-пиридиндикарбоновой кислоты **vi** с помощью реагента Гриньяра для получения карбоновой кислоты **vii**. Стадия 2 включает в себя хлорирование, а затем конденсацию гидразином с получением пиридазинола **viii**. Стадия 3 затем включает в себя еще одно хлорирование с получением ключевого промежуточного соединения **ix**, что в свою очередь можно использовать на стадии 4 в качестве реакции SNAg с амином (i) для получения азафталазинов **x**. Стадия 5 затем включает в себя снятие защиты метилового эфира с последующим получением соединения формулы I.

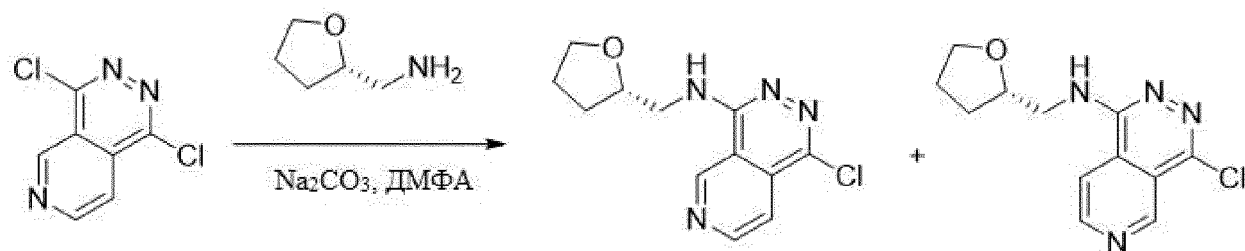
Пример 1. Синтез (S)-1-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин (соединение 1) и (S)-4-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин (соединение 2)



15

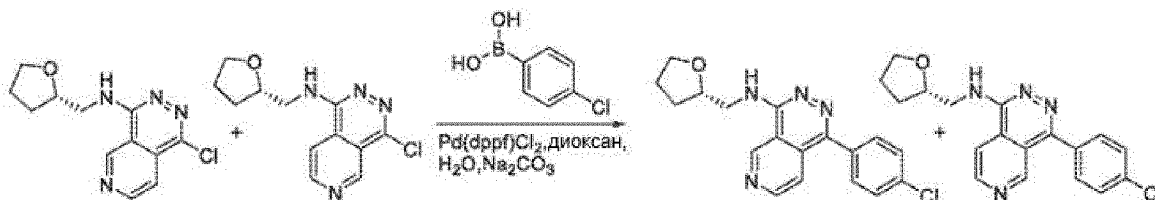
[0543] Стадия 1. Синтез (S)-1-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин и (S)-4-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[4,3-

d]пиридазин-1-амина



[0544] В микроволновую пробирку объемом 8 мл добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (250 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.), 1-[(2S)-оксолан-2-ил]метанамин (152 мг, 1,50 ммоль, 1,20 экв.), Na₂CO₃ (397 мг, 3,75 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (2 мл). Конечную реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 30 мин при 130°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3 × 15 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (1:9), с получением (S)-1-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина и (S)-4-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиридазин-1-амина (150 мг, 45%, смесь двух изомеров) в виде масла желтого цвета. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,54 мин, m/z=265,0[M+1]⁺.

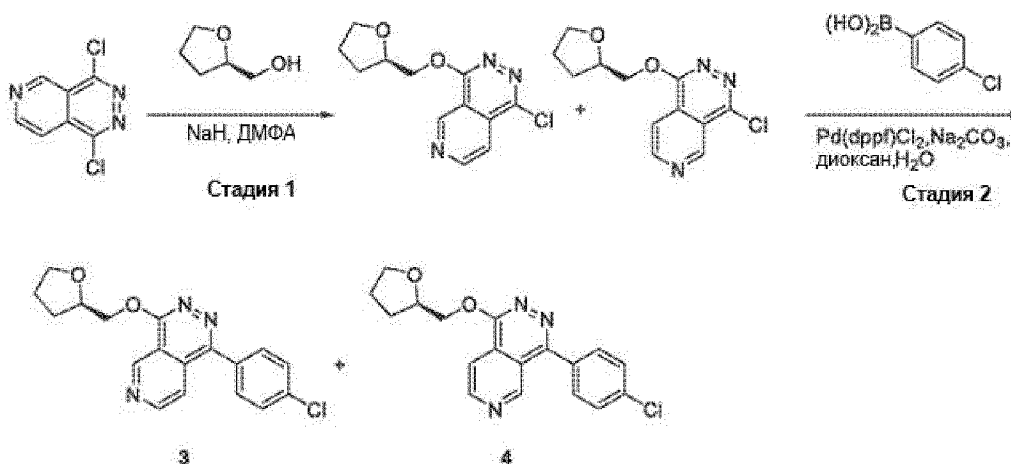
[0545] Стадия 2: синтез (S)-1-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина (соединение 1) и (S)-4-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амина (соединение 2)



[0546] В микроволновую пробирку объемом 8 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали смесь (S)-1-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина и (S)-4-хлор-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиридазин-1-амина (150 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.), p-хлорбензолбороновой кислоты (106 мг, 0,68 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (82,9 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.), Na₂CO₃ (180 мг, 1,70 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (2,0 мл, 23,61 ммоль, 41,7 экв.) и H₂O (0,4 мл, 22,20 ммоль, 39,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C на масляной бане. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХ-МС. Полученный раствор экстрагировали 3 × 5 мл этилацетата и полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (1:5), с получением (S)-1-(4-хлорфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина и (S)-4-(4-хлорфенил)-N-

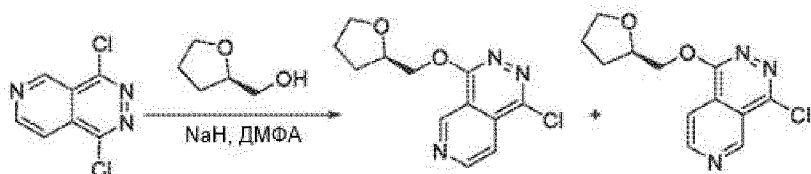
((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиридазин-1-амин (160 мг, смесь двух изомеров) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт (160 мг, чистота = 83,23%) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)), колонка: XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 25% В – 42% В за 8 мин; длина волны: 254/220 нм. В результате получали соединение 1 (53,3 мг, 27%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета и соединение 2 (5,6 мг, 7,3%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Соединение 1: ЖХМС (ES, m/z): RT=0,66 мин, m/z=341,1[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,80 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,21 (т, J₁ = J₂ = 5,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 2H), 7,66 – 7,59 (м, 3H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,80 – 3,63 (м, 3H), 2,02-1,97(м, 1H), 1,97 – 1,77 (м, 2H), 1,71-1,66 (м, 1H). Соединение 2: ЖХМС (ES, m/z): RT=0,65 мин, m/z=341,2[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 9,01 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,00 (т, J₁ = J₂ = 5,7 Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (м, 2H), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 4,31 – 4,20 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,77 – 3,61 (м, 3H), 2,07 – 1,77 (м, 3H), 1,74 – 1,61 (м, 1H).

Пример 2. Синтез (R)-1-(4-хлорфенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина (соединение 3) и (R)-4-(4-хлорфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина (соединение 4)



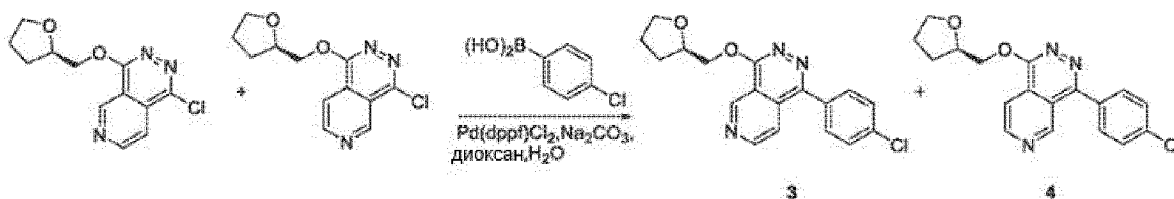
20

[0547] Стадия 1: Синтез (R)-1-хлор-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина и (R)-4-хлор-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиридазина



[0548] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (61,3 мг, 0,60 ммоль, 0,80 экв.), ДМФА (1,5 мл, 19,38 ммоль, 25,9 экв.) и NaN (36,0 мг, 1,50 ммоль, 2,00 экв., 60% в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем порциями добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (150 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь затем гасили добавлением 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3 × 5 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (5:1), с получением (R)-1-хлор-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина и (R)-4-хлор-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиридазина (160 мг, 80%, смесь двух изомеров) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,60 мин, m/z=266[M+1]⁺.

[0549] Стадия 2: синтез (R)-1-(4-хлорфенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина (соединение 3) и (R)-4-(4-хлорфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина (соединение 4)

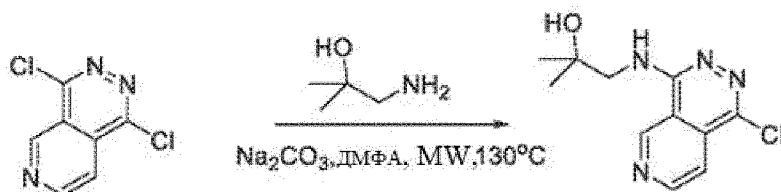


[0550] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли (R)-1-хлор-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазин и (R)-4-хлор-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиридазин (150 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.), п-хлорбензолбороновую кислоту (106 мг, 0,67 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (82,6 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.), Na₂CO₃ (119 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.), диоксан (1,5 мл, 17,7 ммоль, 31,4 экв.) и H₂O (0,3 мл, 16,7 ммоль, 29,5 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХ-МС. Полученный раствор экстрагировали 3 × 5 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (1:3), с получением (R)-1-(4-хлорфенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[3,4-d]пиридазина и (R)-4-(4-хлорфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиридазина (150 мг, чистота = 78,30%, смесь двух изомеров) в виде масла светло-желтого цвета. Неочищенный продукт (150 мг, чистота = 78,30%) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (выдержка 35% ACN в течение 12 мин); детектор УФ 254/220 нм. В

результате получали соединение 3 (3,3 мг, 12%) в виде твердого вещества белого цвета и соединение 4 (75,8 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета. Соединение 3: ЖХМС (ES, m/z): RT=1,57 мин, m/z=342[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,63 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 9,08 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,83 – 7,73 (м, 3H), 7,73 – 7,66 (м, 2H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,80 – 3,71 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H), 2,06 – 1,79 (м, 3H). Соединение 4: ЖХМС (ES, m/z): RT=1,04 мин, m/z=342[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,63-9,30 (м, 1H), 9,13-9,07(м, 1H), 8,12-7,77 (м, 3H), 7,76 – 7,74 (м, 1H), 7,72-7,66(м, 1H), 4,76 – 4,58 (м, 2H), 4,42-4,37 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 2H).

10 **Пример 3. 5-хлор-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (соединение 82)**

Стадия 1. Синтез 1-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола



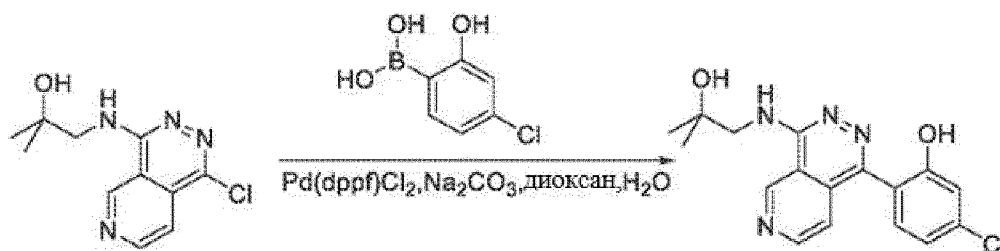
15 [0551] В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (1,00 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,42 г, 4,75 ммоль, 0,95 экв.), ДМФА (10,00 мл) и Na₂CO₃ (1,59 г, 15,00 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Конечную реакционную смесь облучали микроволновым излучением течение 30 мин при 130°C. Реакцию проводили двести раз параллельно. Все

20 реакционные растворы затем собирали и фильтровали для удаления неорганических солей. Затем фильтрат концентрировали до 160~200 мл при пониженном давлении. Остаток разбавляли в ДХМ (200 мл) и встряхивали на ультразвуковой бане в течение 10 мин (твердые вещества темно-коричневого цвета осаждались в растворе), затем добавляли петролейный эфир (200 мл). После перемешивания в течение 20 мин

25 полученную смесь разбавляли другой порцией петролейного эфира (80 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией, а осадок на фильтре затем промывали водой (2 x 60 мл). Твердые вещества собирали и сушили в вакууме. (Если нежелательный региоизомер все еще обнаруживается с помощью ЖХ-МС и Н-ЯМР, твердые вещества снова растворяли в ДМФА и повторяли описанные выше процедуры обработки). В

30 результате получали 1-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол (103,0 г, выход: 40%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ЖХМС, ESI): RT= 0,83 мин, m/z =253,0 [M + H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 9,06 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,77 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 3,64 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 1,19 (с, 6H).

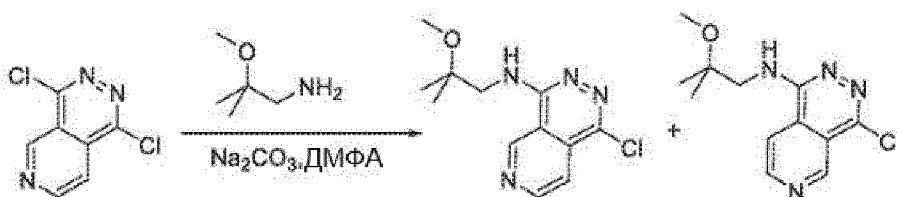
Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (соединение 82)



[0552] К перемешиваемому раствору 1-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола (500 мг, 1,98 ммоль, 1,00 экв.) и 4-хлор-2-гидроксифенилбороновой кислоты (375 мг, 2,176 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане и H₂O (5:1,8 мл) по частям добавляли Pd(dppf)Cl₂ (275 мг, 0,376 ммоль, 0,19 экв.) и Na₂CO₃ (426 мг, 4,019 ммоль, 2,03 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, градиент 30% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ДХМ: EtOH=9: 1--ВЭЖХ; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 55% В – 55% В за 13 мин, 55% В; длина волны: 254 нм; RT1(мин): 11,5; с получением 5-хлор-2-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенола (118,7 мг, 17,38%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ES, *m/z*): *m/z* =345,10 [M +H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,80 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,25 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 3,70 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H).

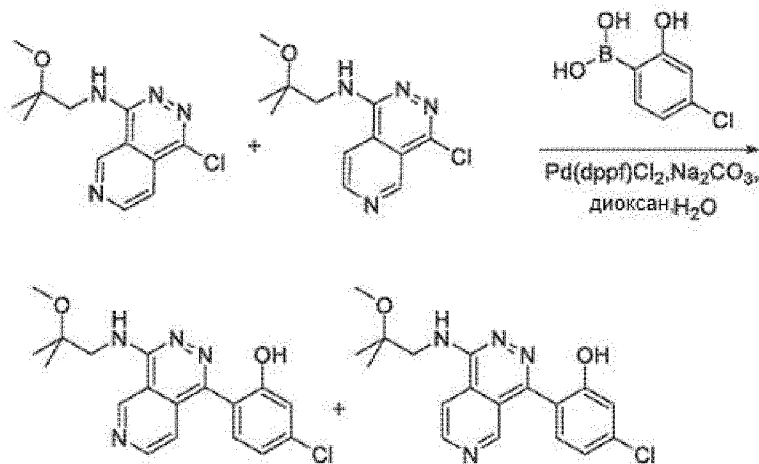
Пример 4. Синтез 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (соединение 83)

Стадия 1. Синтез 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин и 4-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропил)пиридо[4,3-d]пиридазин-1-амин



[0553] В герметично закрытую микроволновую пробирку объемом 8 мл добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (200 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 2-метокси-2-метилпропан-1-амин (103 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), Na₂CO₃ (318 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (3,00 мл). Конечную реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 0,5 ч при 130°C. Желаемый продукт можно было обнаружить с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (1:1), с получением 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина и 4-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропил)пиридо[4,3-d]пиридазин-1-амина (180,0 мг, выход = 67,5%, смесь двух изомеров) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): RT=0,61 мин, m/z=267[M+1]⁺.

Стадия 2: синтез 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенола (соединение 83)



[0554] В герметично закрытую пробирку объемом 8 мл добавляли 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин (140 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.), 4-хлор-2-гидроксифенилбороновую кислоту (181 мг, 1,05 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (76,8 мг, 0,10 ммоль, 0,20 экв.), Na₂CO₃ (167 мг, 1,57 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (2,00 мл) и H₂O (0,30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Желаемый продукт можно было обнаружить с помощью ЖХМС. Полученную смесь экстрагировали ЭА (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 5 мл), сушили над безводным MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЭА (1:1), с получением 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенола и 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[4,3-d]пиридазин-1-ил}фенола (68,0 мг, чистота = 85,00%, смесь двух изомеров) в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт (68,0

5 мг, чистота = 85,00%, смесь двух изомеров) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (35% ACN не более 45% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм. В результате получали 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенол (28,1 мг, выход = 14,9%) в виде твердого вещества желтого цвета и 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенол (4,00 мг, выход = 2,12%) в виде твердого вещества желтого-зеленого цвета.

10 **5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенол (соединение 83)**

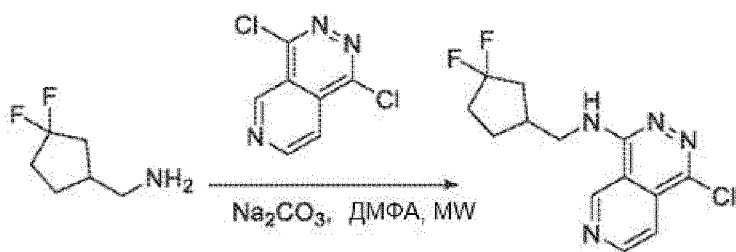
ЖХМС (ES, m/z): RT=0,65 мин, m/z=359[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,85 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68-7,65(м, 1H), 7,36-7,29(м, 2H), 7,04-7,02 (м, 2H), 3,80(д, J = 6 Гц, 2H), 3,23(с, 3H), 1,24 (с, 6H).

15 **5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенол**

ЖХМС (ES, m/z): RT=1,23 мин, m/z=359[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,93 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,06-7,04 (м, 2H), 3,77(д, J = 6 Гц, 2H), 3,22(с, 3H), 1,23 (с, 6H).

20 **Пример 5. 5-хлор-2-{4-[(1S)-3,3-дифторциклопентил]метил}амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил}фенол (соединение 91)**

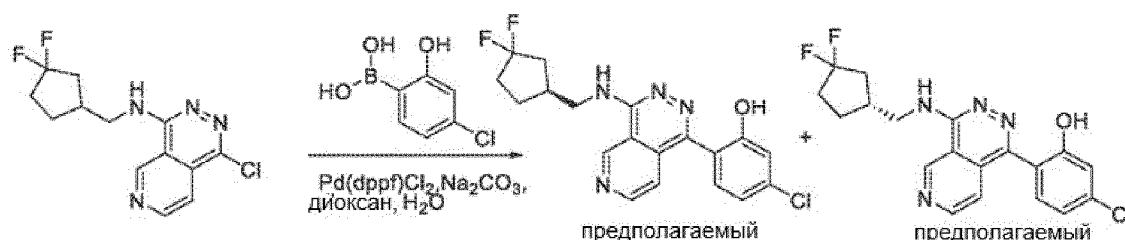
Стадия 1. 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин



[0555] В автоклав объемом 20 мл добавляли 1-(3,3-дифторциклопентил)метанамин (300 мг, 2,22 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (444 мг, 2,22 ммоль, 1,00 экв.), Na₂CO₃ (707 мг, 6,66 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (6,00 мл). Полученную смесь облучали микроволновым излучением в течение 30 мин при 130°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 40% В – 55% В

за 10 мин, 55% В; длина волны: 254 нм; RT1(мин): 9. В результате получали 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин (150 мг, выход = 22,62%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ES, m/z): RT=0,791 мин, m/z=299,0[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,75 (с, 1H), 9,06 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,23 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,61- 3,57 (м, 5,6 Гц, 2H), 2,71 – 2,63 (м, 1H), 2,46 – 1,75 (м, 5H), 1,65 – 1,55 (м, 1H).

Стадия 2: 5-хлор-2-[4-(((1S)-3,3-дифторциклопентил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол (соединение 91)



10 [0556] Во флакон объемом 8 мл добавляли 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин (100 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.), 4-хлор-2-гидроксифенилбороновую кислоту (69,2 мг, 0,40 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (73,5 мг, 0,10 ммоль, 0,30 экв.), диоксан (0,50 мл), Na₂CO₃ (106,44 мг, 1,00 ммоль, 3,00 экв.), H₂O (0,10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/ЭА (1:1), с получением 1-хлор-N-((3,3-дифторциклопентил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина (105 мг, чистота = 92%, смесь двух изомеров). Продукт смеси (105 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,2% FA)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: MeOH: EtOH=1: 1--ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 15% В – 15% В за 21 мин; длина волны: 220/254 нм; RT1(мин): 13,98; RT2(мин): 17,41; растворитель образца: MeOH: ДХМ=1: 1; вводимый объем: 0,5 мл; число прогонов: 4. В результате получали 5-хлор-2-[4-(((1S)-3,3-дифторциклопентил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол (26,10 мг, выход = 19,17%) в виде твердого вещества желтого цвета и 5-хлор-2-[4-(((1R)-3,3-дифторциклопентил)метил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол (14,00 мг, выход = 10,69%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Пик первого элюирования (соединение 91):

30 ЖХМС: (ES, m/z): RT=1,09 мин, m/z=391,1[M+1]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,08 – 7,00 (м, 2H), 3,67-3,31 (м, 2H), 2,75 – 2,67 (м, 1H), 2,35 – 2,31 (м, 1H), 2,24 – 1,95 (м, 4H), 1,66 – 1,61 (м, 1H).

Пик второго элюирования:

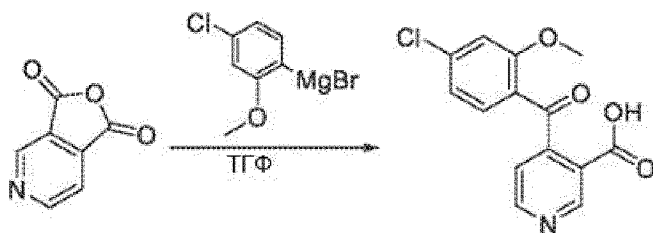
5 ЖХМС: (ES, m/z): RT=1,09 мин, m/z=391,1[M+1]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,09 - 8,06 (м, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,73 – 3,58 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H), 2,29 – 1,81 (м, 4H), 1,66 – 1,61 (м, 1H).

10 Аналогично, стереохимию соединений 94, 97, 100 и 105 присваивали произвольно.

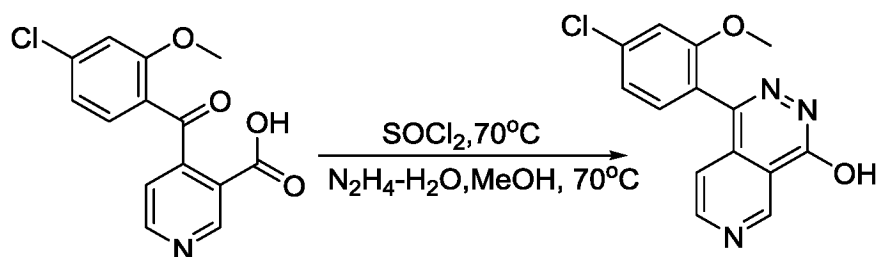
Пример 6. 5-хлор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (соединение 95)

15 Стадия 1. Синтез (1S,2S)-2-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)циклопентан-1-ола



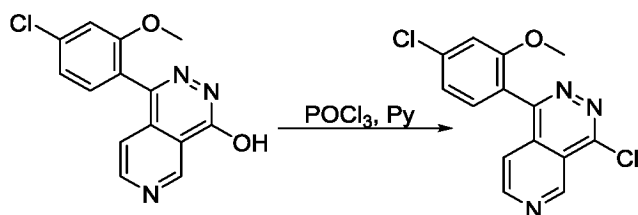
[0557] К перемешиваемому раствору фууро[3,4-с]пиридин-1,3-диона (30,0 г, 201,20 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофурана (300 мл) по каплям добавляли бром(4-хлор-2-метоксифенил)магний (0,5 М в ТГФ) (241 мл, 120 ммоль, 0,60 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C в атмосфере азота. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением воды (150 мл) при 0°C. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3x50 мл). В результате получали 4-(4-хлор-2-метоксибензоил)пиридин-3-карбоновую кислоту (20 г, выход = 34,08%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЖХМС: (ES, m/z): RT=0,662 мин, m/z=292,0[M+1]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ола



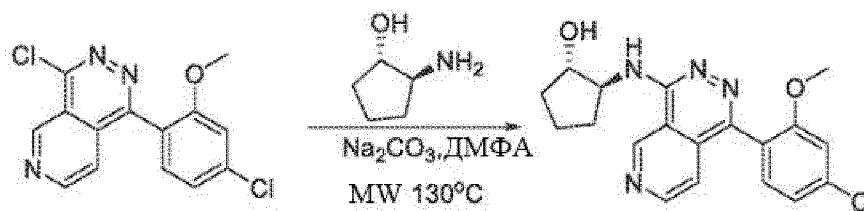
[0558] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 4-(4-хлор-2-метоксибензоил)пиридин-3-карбоновую кислоту (5,00 г, 17,1 ммоль, 1,00 экв.) и SOCl_2 (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакцию отслеживали посредством ТСХ. После завершения реакции полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли в раствор $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,43 г, 68,6 ммоль, 4,00 экв.), MeOH (50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C на масляной бане. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием. Неочищенный продукт (4 г, чистота = 90%) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (удержание 39% ACN за 17 мин.); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ол (2,0 г, выход = 40,6%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ES, m/z): $\text{RT}=0,723$ мин, $m/z=288,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,90 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,94 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (м, 2H), 3,75 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазина



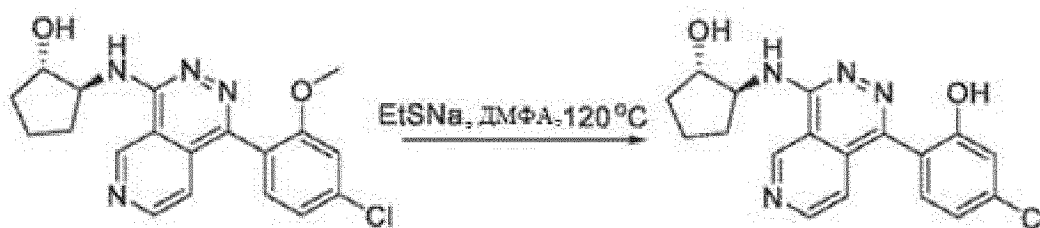
[0559] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ол (2,5 г, 8,69 ммоль, 1,00 экв.) и POCl_3 (40 мл), пиридин (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакцию гасили 500 мл бикарбоната натрия (водн.) и 500 мл EtOAc при 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин (1,5 г, выход = 56,38%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ES, m/z): $\text{RT}=0,845$ мин, $m/z=306,0$ $[\text{M} + 1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,84 – 9,68 (м, 1H), 9,12 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,60 – 7,56 (м, 1H), 7,51 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,32 – 7,25 (м, 1H), 3,74 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез (1S,2S)-2-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)циклопентан-1-ола



[0560] В микроволновую пробирку объемом 8 мл добавляли 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин (90 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол (44,6 мг, 0,44 ммоль, 1,50 экв.), Na₂CO₃ (93,5 мг, 0,88 ммоль, 3,00 экв.) и 2 мл NMP при комнатной температуре, конечную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,629 мин, m/z=371 [M+1]⁺.

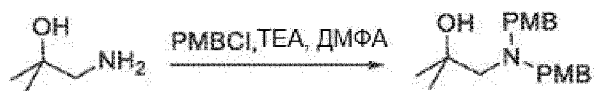
Стадия 5: Синтез 5-хлор-2-(4-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (соединение 95)



[0561] В реакционную смесь из VTT-2772-1 добавляли (этилсульфанил)натрий (371,80 мг, 4,43 ммоль, 15,00 экв.) при комнатной температуре. Конечную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакцию гасили 20 мл воды, экстрагировали ДХМ (3x20 мл), затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, условия были следующими: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 26% В – 46% В за 8 мин, 46% В; длина волны: 254 нм; RT1(мин): 6,5; с получением 5-хлор-2-(4-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (44,2 мг, выход = 42%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,598 мин, m/z=357[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,73 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H).

Пример 7. 5-хлор-2-(4-((2-(d3)метокси-2-метилпропил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (соединение 99)

Стадия 1. Синтез 1-бис[(4-метоксифенил)метил]амино-2-метилпропан-2-ола



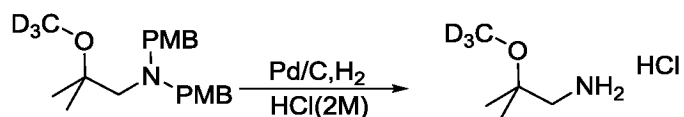
[0562] Во флакон объемом 40 мл добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (2,00 г, 22,43 ммоль, 1,00 экв.), PMBCl (17,57 г, 112,18 ммоль, 5,00 экв.), TEA (11,35 г, 112,18 ммоль, 5,00 экв.) и ДМФА (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. После того как органический слой гасили водой 30 мл и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3), органический слой концентрировали в вакууме, остаток очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент 0% – 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали 1-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-2-метилпропан-2-ол (2,9 г, выход= 39,23%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,758 мин, m/z=330,0[M+1]⁺ 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38 – 7,17 (м, 4H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 4H), 4,07 (кв, J = 7,1 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 5,9 Гц, 9H), 2,57 (с, 2H), 1,09 (с, 6H).

Стадия 2. Синтез [2-(d₃)метокси-2-метилпропил]бис[(4-метоксифенил)метил]амин



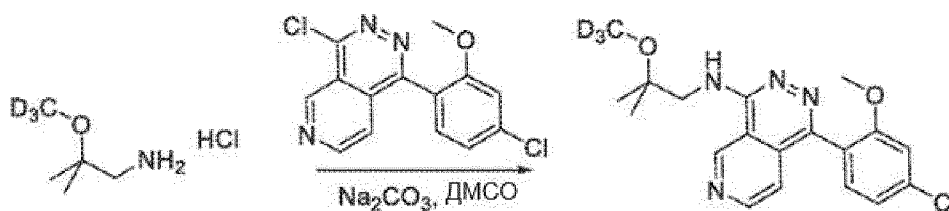
[0563] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-2-метилпропан-2-ол (500 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (15 мл), КН(30%) (1,00 г, 7,55 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавляли CD₃I (660 мг, 4,55 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (15 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Реакцию гасили 50 мл NH₄Cl (водн.), полученную смесь экстрагировали EtOEt (3x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым NaCl (водн.) (2x50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали [2-(d₃)метокси-2-метилпропил]бис[(4-метоксифенил)метил]амин (400 мг, выход = 76,04%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС (ES, m/z): RT=0,812 мин, m/z=357,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,31 – 7,18 (м, 4H), 6,95 – 6,79 (м, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,56 (с, 4H), 2,45 (с, 2H), 1,06 (с, 6H).

Стадия 3. Синтез 2-(d₃)метокси-2-метилпропан-1-амин



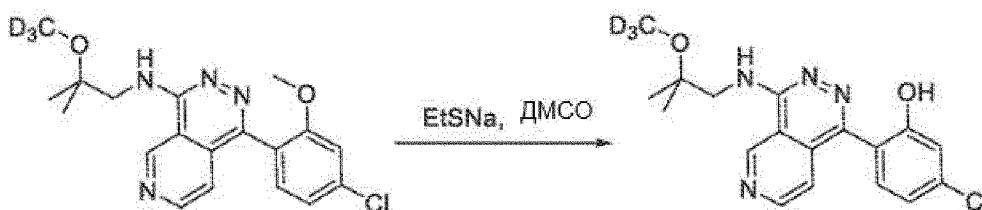
[0564] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли [2-(d3)метокси-2-метилпропил]бис[4-метоксифенил]метил]амин (1,00 г, 2,88 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (154 мг, 1,44 ммоль, 0,50 экв.) и MeOH (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХ-МС. 5 мл HCl(2M) добавляли в этот раствор, затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2-(d3)метокси-2-метилпропан-1-амин (200 мг, выход = 48,90%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС: (ES, m/z): RT=0,268 мин, m/z=107,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-N-(2-(метокси-d3)-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амина



[0565] Во флакон объемом 20 мл добавляли соль 2-(d3)метокси-2-метилпропан-1-амина и кислоты (104 мг, 0,98 ммоль, 2,00 экв.), 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин (150 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.), Na₂CO₃ (259 мг, 2,45 ммоль, 5,00 экв.) и ДМСО (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Полученную смесь непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС 110: (ES, m/z): RT=0,828 мин, m/z=376,0[M+1]⁺.

Стадия 5: Синтез 5-хлор-2-(4-{{2-(d3)метокси-2-метилпропил}амино}пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил) фенола (соединение 99)



[0566] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли реакционную смесь из VTT-2628-4, добавляли (этилсульфанил)натрий (179 мг, 2,13 ммоль, 10,00 экв.) и ДМСО (4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 120°C. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80 мг, чистота = 60%) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (20% ACN до 70% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 5-хлор-2-(4-{[2-(d₃)метокси-2-метилпропил]амино}пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол (24,8 мг, выход=32,20%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ES, m/z): RT=1,266 мин, m/z=362,0[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,68 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,50 (м, 1H), 7,42 – 7,29 (м, 1H), 7,04 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

15 Синтез соединений

[0567] Соединения 1–82 синтезировали в соответствии с протоколом А.

[0568] Соединения 82–105 синтезировали в соответствии с протоколом А или В.

[0569] Соединения 106–116, 127, 129–130 и 132–136 синтезировали в соответствии с протоколом А.

20 [0570] Соединения 117–126, 128 и 131 синтезировали в соответствии с протоколом В.

Пример 8. Данные ¹H ЯМР

Пример 2. Данные ¹H ЯМР

Соед. №	¹ H ЯМР
82	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,80 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,25 (м, 2H), 7,03 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 3,70 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H).
83	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,85 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68-7,65(м, 1H), 7,36-7,29(м, 2H), 7,04-7,02 (м, 2H), 3,80 (д, J = 6 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).
84	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,81 (с, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,27 – 7,25 (м, 1H), 6,59 – 6,56 (м, 2H), 3,79 (д, J = 2,4 Гц, 5H), 3,24 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).
85	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,81 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J =

Соед. №	¹ H ЯМР
	5,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 1H), 7,21 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 – 6,76 (м, 2H), 3,80 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
86	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,22 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 2H), 7,19 – 7,17 (м, 2H), 3,81 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
87	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,44 (с, 1H), 9,85 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 3H), 3,82 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
88	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,39 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,87 – 8,85 (м, 1H), 7,67 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,81 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (д, J = 1,4 Гц, 6H).
89	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,82 (с, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,11 – 3,91 (м, 2H), 3,85 – 3,72 (м, 2H), 2,40 – 2,26 (м, 1H), 2,22 – 2,06 (м, 1H).
90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,67 (с, 1H), 8,84 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,32 (м, 1H), 7,30 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,05 – 7,00 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,82 – 3,63 (м, 2H), 1,94 – 1,78 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).
91	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,08 – 7,00 (м, 2H), 3,67-3,31 (м, 2H), 2,75 – 2,67 (м, 1H), 2,35 – 2,31 (м, 1H), 2,24 – 1,95 (м, 4H), 1,66 – 1,61 (м, 1H).
92	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,90 (с, 1H), 9,13 (дд, J = 5,5, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 5,5, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (м, 2H), 4,05 – 3,90 (м, 2H), 3,87 – 3,79 (м, 1H), 3,77 – 3,73 (м, 1H), 3,70 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 2,98 – 2,83 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,90 – 1,78 (м, 1H).
93	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,72 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 9,01 (дд, J = 5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,0, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 2H), 4,22 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 3,90

Соед. №	¹ H ЯМР
	– 4,05 (м, 1H), 3,87 – 3,68 (м, 2H), 3,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,50 – 2,30 (м, 1H), 2,25 – 1,95 (м, 3H).
94	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,88 (с, 1H), 8,98 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,52 – 7,32 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 4,20 (дд, J = 19,0, 2,5 Гц, 2H), 4,02 – 3,83 (м, 4H), 2,39 – 2,19 (м, 2H).
95	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,73 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H).
96	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,90 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 9,13 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,65 (м, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 – 7,02 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,86 – 0,63 (м, 4H).
97	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 10,43-10,28 (м, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,90-8,88 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 3H).
98	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 10,24 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,38 – 7,32 (м, 1H), 7,32 – 7,27 (м, 1H), 7,07 – 7,00 (м, 2H), 4,82 – 4,72 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,50 – 2,48 (м, 1H), 2,41 – 2,34 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,02 – 1,89 (м, 1H).
99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,68 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,50 (м, 1H), 7,42 – 7,29 (м, 1H), 7,04 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).
100	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,69 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 – 7,00 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,59 -3,49(м, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,42 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
101	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,67 – 9,62 (м, 1H), 8,87 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,53 -7,51 (м, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 4,11 – 3,95 (м, 2H), 3,88 – 3,84 (м, J = 4,7 Гц, 1H), 3,82 – 3,67 (м, 2H), 3,11 -3,08 (м, 1H), 2,86 -2,83 (м, 1H), 2,43 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 2,40 – 2,34 (м, 1H), 2,24 – 2,14 (м, 1H).
102	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,89 (д, J

Соед. №	¹ H ЯМР
	= 5,6 Гц, 1H), 8,21 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 2H), 7,05 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H).
103	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,16 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,49 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (м, 2H), 7,04 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,77 (д, J = 5,5 Гц, 2H).
104	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,24 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,88 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,23 (м, 5H), 7,08 – 6,99 (м, 3H), 4,89 (д, J = 5,9 Гц, 2H).
105	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD-d ₄) δ 9,71(с,1H), 8,87-8,85 (д, J=6,0 Гц,1H), 7,53-7,51 (д, J=6,0 Гц,1H), 7,39-7,37 (д, J=8,0 Гц,1H), 7,07-7,04 (м,2H), 5,03-4,99 (м,1H), 4,42-4,38 (м,1H), 3,93-3,90 (м,1H), 2,47-2,42 (м.1H), 2,10-2,05 (м,1H), 1,44 (с,3H), 1,35 (с,3H).
106	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,78 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,79 – 7,76 (м, 1H), 7,33 – 7,32 (м, 1H), 7,21 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 – 6,76 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,69 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).
107	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,78 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 – 6,83 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,69 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,91 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 1,29 – 1,21 (м, 12H).
108	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,45 (с, 1H), 9,82 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (м, 3H), 5,05 (с, 1H), 3,71 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H).
109	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 5,10 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,03 (д, J = 18,8 Гц, 3H), 1,23 (с, 7H).
110	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,25 (м, 2H), 7,15 – 6,90 (м, 2H), 4,92 – 4,74 (м, 1H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 4,01 – 3,93 (м, 1H), 3,88 – 3,69 (м, 2H), 2,41 – 2,24 (м, 1H), 2,19 – 1,99 (м, 1H).
111	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,86 (д, J

Соед. №	¹ H ЯМР
	= 5,6 Гц, 1H), 8,12 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,04 (т, 2H), 3,87 – 3,72 (м, 2H), 3,72 – 3,49 (м, 4H), 2,88 – 2,74 (м, J = 13,1, 1H), 2,11 – 1,97 (м, 1H), 1,79 – 1,64 (м, 1H).
112	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,24 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,88 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,01 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,04 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 5,57 (с, 1H), 3,96 – 3,78 (м, 5H), 3,57 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,14 – 2,04 (м, 1H), 1,93 – 1,85 (м, 1H).
113	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,14 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,95 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
114	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,75 (с, 1H), 8,92 – 8,77 (м, 1H), 8,04 (т, J ₁ = J ₂ = 5,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,30 (м, 2H), 7,13 – 6,97 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,19 – 4,04 (м, 1H), 3,71 – 3,58 (м, 1H), 3,58 – 3,48 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 3H).
116	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,72-9,68 (м, 1H), 8,89-8,87 (м, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H).
117	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,22 (с, 1H), 9,81 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,33 (м, 1H), 7,30 (дд, J = 5,6, 0,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 5,16 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,35 - 4,37 (м, 1H), 4,20 – 4,13 (м, 1H), 2,33 – 2,25 (м, 1H), 1,98 – 1,96 (м, 1H), 1,79 – 1,71 (м, 3H), 1,64 – 1,52 (м, 1H).
118	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,58 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 1H), 7,05 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 13,3 Гц, 2H), 3,79 (т, J = 12,9 Гц, 2H).
119	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,62 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,49 (м, 1H), 7,38 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
120	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,76 (с, 1H), 8,88 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,06-7,02(м, 2H), 5,11 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,03 – 3,57 (м, 4H).
121	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,69 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 –

Соед. №	¹ H ЯМР
	7,00 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,59 -3,49(м, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,42 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
122	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,77 (с, 1H), 8,88 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,19 (м, 2H), 7,12 – 6,92 (м, 2H), 5,11 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,11 – 3,55 (м, 4H).
123	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,06 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 7,30 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,04 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,89 (ддд, J = 11,3, 4,4, 1,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,57 – 3,49 (м, 2H), 3,30 (дд, J = 11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,13 (дкд, J = 11,2, 7,3, 3,4 Гц, 1H), 1,78 – 1,69 (м, 2H), 1,31 (кд, J = 12,1, 4,5 Гц, 2H).
124	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,67 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,56 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (м, 2H), 4,32 – 4,20 (м, 2H), 4,12 – 4,02 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,83 (с, 1H), 3,72 – 3,65 (м, 1H), 3,63 – 3,52(м, 1H), 3,50 – 3,24 (м, 3H).
125	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,79 (с, 1H), 8,89 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 2H), 3,88 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 1,30 (с, 4H).
126	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,31 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,92 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 4,84 – 4,76 (м, 2H), 2,81 – 2,68 (м, 2H), 2,41 – 2,33 (м, 3H), 2,02 (с, 1H).
127	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,34 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,88 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,03 (с, 2H), 4,61 – 4,54 (м, 1H), 3,18 – 3,12 (м, 2H), 2,87 – 2,80 (м, 2H).
128	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,85 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,52 (дтт, J = 11,1, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,97 (ддд, J = 11,7, 4,4, 2,1 Гц, 2H), 3,49 (тд, J = 11,8, 2,1 Гц, 2H), 2,04 (ддд, J = 12,6, 4,5, 2,1 Гц, 2H), 1,71 (кд, J = 12,0, 4,4 Гц, 2H).
129	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,84 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,38 – 7,32 (м, 1H), 7,29 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 5,05 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,86 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 3,77 (дт, J = 12,1, 5,7 Гц, 1H), 3,62 (дт, J = 13,3, 6,5 Гц, 1H), 2,62 – 2,53 (м, 1H), 2,09 (к, J = 8,2 Гц, 1H), 1,78 (к, J =

Соед. №	¹ H ЯМР
	9,4 Гц, 1Н), 1,65 (п, J = 9,8 Гц, 1Н), 1,24 (к, J = 9,8 Гц, 1Н).
131	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,52 (с, 1Н), 9,91 (с, 1Н), 9,47 – 9,34 (м, 1Н), 8,99 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,43 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 3,73 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 3,40 – 3,15 (м, 6Н), 1,92 – 1,80 (м, 6Н).
132	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,48 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н), 8,84 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,67 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,33 – 7,24 (м, 3Н), 4,81 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 4,22 (д, J = 15,8 Гц, 1Н), 3,69 – 3,59 (м, 1Н), 2,16 – 1,99 (м, 2Н), 1,72 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,33 (д, J = 7,6 Гц, 4Н).
133	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,21 (с, 1Н), 9,79 (с, 1Н), 8,86 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1Н), 7,33 – 7,25 (м, 2Н), 7,19 (с, 2Н), 5,06 (с, 1Н), 3,69 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,36 – 3,31 (м, 10Н), 1,23 (с, 6Н).
134	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,20 (с, 1Н), 9,82 – 9,77 (м, 1Н), 8,87 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,82 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,41 – 7,34 (м, 1Н), 7,34 – 7,27 (м, 1Н), 6,78 (м, J ₁ = 5,6, J ₂ = 2,4 Гц, 2Н), 5,09 (с, 1Н), 3,69 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 1,23 (с, 6Н).
135	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,69 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 8,89 (д, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,59 – 7,50 (м, 2Н), 7,47 – 7,36 (м, 2Н), 3,81 (с, 2Н), 1,36 (с, 6Н).
136	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (с, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 8,86 (д, J = 5,5 Гц, 1Н), 7,76 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 7,36 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,61 – 6,54 (м, 2Н), 5,12 (с, 1Н), 3,79 (д, J = 1,5 Гц, 3Н), 3,68 (д, J = 5,7 Гц, 2Н), 1,23 (д, J = 1,4 Гц, 6Н).

Пример 9. Биологическая активность соединений по настоящему изобретению

[0571] Биологическую активность соединений по настоящему изобретению определяли с помощью анализов, описанных в настоящем документе.

5 Анализ NLRP3 МКПК человека

[0572] *Реагенты:* МКПК человека (нормальные): iXCells кат. № 10HU-003; среда RPMI 1640 с GlutaMAX: ThermoFisher кат. № 61870127 (*полная среда:* 4,5 г/л D-глюкозы, 10% FBS, 100 мМ NaPyr, 1% пенициллина/стрептомицина, 10 мМ HEPES и 0,05 мМ @-меркаптоэтанола; *среда для анализа:* 4,5 г/л D-глюкозы, 100 мМ NaPyr, 1% пенициллина/стрептомицина, 10 мМ HEPES и 0,05 мМ меркаптоэтанола; 96-луночные планшеты с V-образным дном: Costar кат. № 3894; LPS (E. coli O26:B6): Sigma кат. №

L2654, маточный раствор 5 мг/мл в ФСБ; АТФ: Sigma кат. № А6419, приготовленный в 250 мМ маточном растворе в 1 М HEPES (доведен до pH 7,4).

[0573] *Анализ NLRP3 МКПК человека.* Криоконсервированные МКПК быстро размораживали при 37°C на водяной бане в течение 2 мин. Клетки затем центрифугировали со скоростью 1200 об./мин. в течение 5 мин и ресуспендировали в ~50 мл свежей полной среды RPMI 1640. Подсчет выполняли с помощью гемоцитометра и доводили до $2,5 \times 10^5$ клеток/мл. В 96-луночные планшеты с V-образным дном высевали 200 мкл МКПК (5×10^4) на лунку и впоследствии инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Затем готовили среду для анализа, содержащую 100 нг/мл LPS. МКПК затем центрифугировали со скоростью 1200 об./мин. в течение 5 мин, среду, содержащую сыворотку, аспирировали и сразу же добавляли 150 мкл/лунку среды для анализа + LPS. В необработанные контрольные лунки добавляли среду для анализа, не содержащую LPS. Клетки затем примировали LPS в течение 4 ч при 37°C с 5% CO₂. Кривую «концентрация-ответ» (concentration response curve — CRC) получали для 1000X тестируемого соединения в 100% ДМСО. CRC затем разбавляли 1:50 средой для анализа, а затем дополнительно разбавляли в соотношении 1:5X средой для анализа, в результате чего получали конечную 4X CRC в 0,4% ДМСО/среда для анализа. 50 мкл/лунку 4X CRC тестируемого соединения или носителя (0,4% ДМСО/среда для анализа) затем переносили в каждую лунку и впоследствии инкубировали в течение 30 мин при 37°C с 5% CO₂. Клетки стимулировали путем добавления 4 мкл 250 мМ АТФ, используя 250 мМ маточный раствор, приготовленный в 1 М HEPES без последующего разведения (при конечной концентрации 5 мМ), в течение 1 ч при 37°C с 5% CO₂. Планшеты затем центрифугировали со скоростью 1200 об./мин. в течение 5 мин; и 50 мкл среды переносили в чистый 96-луночный планшет для хранения для измерения цитокинов с использованием платформы mesoscale и хранили при -80°C до проведения анализа. Соединения добавляли за 30 минут до примирования клеток с помощью LPS, когда требовалось количественно определить TNFα в панели цитокинов для подтверждения селективности.

[0574] В **таблице А** каждому соединению присвоен код активности в анализе NLRP3 МКПК человека: А, В, С или D. Согласно кодировке, А означает значение IC₅₀ <0,3 мкМ; В означает значение IC₅₀ ≥0,3 мкМ и <0,5 мкМ; С означает значение IC₅₀ ≥0,5 мкМ и <1,0 мкМ; D означает значение IC₅₀ ≥1,0 мкМ.

Таблица А

Соед. №	IC ₅₀ МКПК
5	В
6	D

Соед. №	IC ₅₀ МКПК
7	A
11	A
14	B
15	D
20	B
21	B
23	C

82	A
83	A
89	A
91	A
93	A

Цельная кровь человека – NLRP3

[0575] Пробирки, покрытые литий-гепарином, использовали для сбора крови у добровольцев. Образцы крови распределяли по 96-луночным планшетах, используя 90 мкл на лунку. Примирование выполняли путем добавления 5 мкл LPS (O26:B6; Sigma L-2654) в конечной концентрации 1 мкг/мл в течение 4,5 часов во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. За тридцать минут до активации NLRP3 в каждую лунку добавляли 5 мкл 20X раствора соединения или носителя (2% ДМСО) и планшеты инкубировали на шейкере (450 об./мин.) во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Активацию затем выполняли путем добавления 3,3 мкл 31X раствора АТФ на лунку. В конце 30-минутной стимуляции планшеты центрифугировали (800 г, 10 мин, комнатная температура) и плазму из каждой лунки замораживали при -80°C. Уровни IL-1 β в супернатанте анализировали, используя анализ mesoscale discovery (MSD K151TUK) в соответствии с инструкциями производителей. Человеческую цельную кровь получали от здоровых добровольцев после получения письменного информированного согласия.

[0576] В таблице В каждому соединению присвоен код активности в анализе NLRP3 цельной крови человека (ЦКЧ): А или В. Согласно кодировке, А означает значение IC₅₀ \leq 1,0 мкМ; В означает значение IC₅₀ >1,0 мкМ.

Таблица В

Соед. №	IC ₅₀ ЦКЧ
1	A
2	A
3	B

Соед. №	IC ₅₀ ЦКЧ
4	B
5	A
6	A
7	D
8	A
9	C
10	D
11	A
12	B
13	A
14	C
15	C
16	C
17	D
18	A
19	B
20	B
21	A
22	C
23	D
24	A

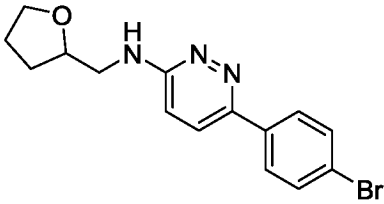
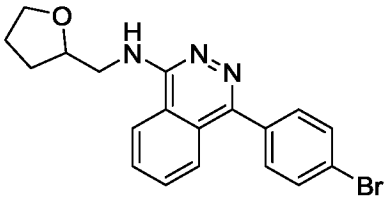
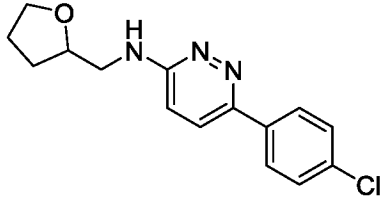
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A

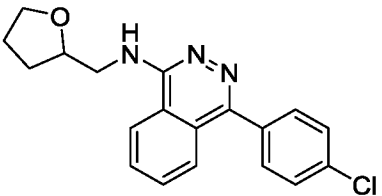
		Соед. №	IC ₅₀ ЦКЧ
121		A	
122		A	
123		A	
124		A	
126		A	
127		A	
128		A	
129		A	
130		A	
131		A	
133		A	
134		A	
136		A	

Пример 10. Активность соединений

[0577] В таблице ниже указана наблюдаемая улучшенная активность. В настоящем изобретении отмечено, что конденсированные бициклические аналоги пиридина демонстрируют уменьшенную активность по сравнению с моноциклическими пиридазинами, как проиллюстрировало с помощью значений активности в анализе МКПК:

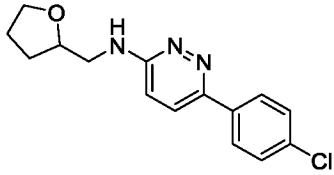
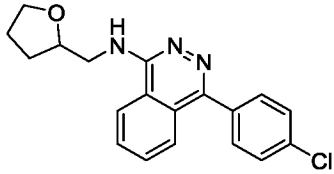
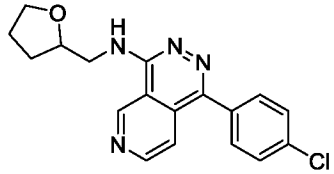
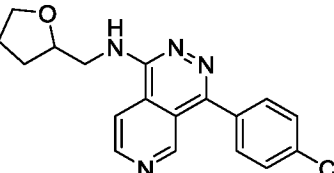
Таблица С

Структура соединения	IC ₅₀ МКПК (мкМ)
	3,8
	0,19
	64

Структура соединения	IC ₅₀ МКПК (мкМ)
	0,27

[0329] Кроме того, также отмечено, что конкретный региоизомер пиридопиридазина по настоящему изобретению демонстрирует улучшение активности по отношению к другим региоизомерам. Введение атома азота в бициклическую структуру также обеспечивает возможность связывания белка, что коррелирует с улучшенной активностью цельной крови:

Таблица D

Структура соединения	IC ₅₀ МКПК (мкМ)	IC ₅₀ ЦКЧ (мкМ)
	64	> 50
	0,27	> 50
	0,36	8,6
	2,9	42

ЭКВИВАЛЕНТЫ

10 [0578] Подробности одного или большего количества вариантов осуществления изобретения изложены в прилагаемом описании выше. Несмотря на то, что способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно использовать при практической реализации или испытании настоящего изобретения, далее описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и

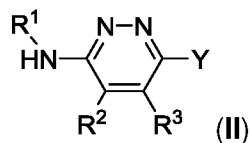
15 преимущества настоящего изобретения станут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного

числа включают в себя указание на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены посредством ссылки.

5 [0579] Предшествующее описание было приведено только в целях иллюстрации и не подразумевает ограничения настоящего изобретения точной описанной формой, а только прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где:

Y представляет собой фенил, независимо замещенный одним или более из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵, где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении фенильного кольца;

R¹ представляет собой:

(i) C₁-C₆ алкил, замещенный необязательно замещенным 3-8-членным гетероциклоалкилом, необязательно замещенным C₅-C₁₀ арилом или необязательно замещенным 5-9-членным гетероарилом; или

(ii) 3-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила; или

(iii) R¹ представляет собой 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более из галогена, -R⁴OR⁵, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ арила или необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила;

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{2a};

R^{2a} представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, галоген или C₁-C₆ галогеналкил;

R⁴ отсутствует, представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; и

R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₅-C₁₀ арил или 5-9-членный гетероарил.

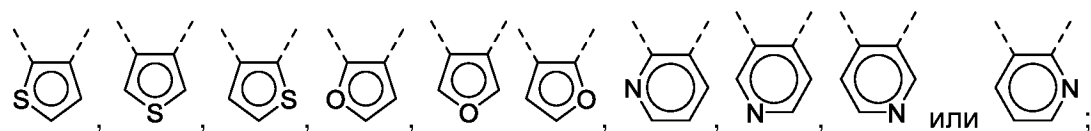
2. Соединение по п. 1, где:

Y представляет собой фенил, независимо замещенный одним или более из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵,

где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении фенильного кольца;

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный необязательно замещенным 3-8-членным гетероциклоалкилом;

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют:



R^4 отсутствует; и

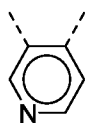
R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5-9-членный гетероарил.

3. Соединение по п. 1 или 2, где Y представляет собой фенил, замещенный в пара-положении фенильного кольца C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_3-C_8 циклоалкилом, галогеном, циано или $-R^4OR^5$.

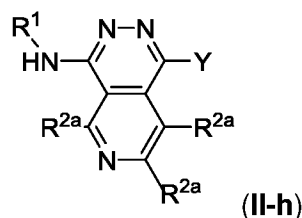
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где Y представляет собой фенил, замещенный двумя из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$, где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении фенильного кольца.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^5 представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 и R^3 соединены с

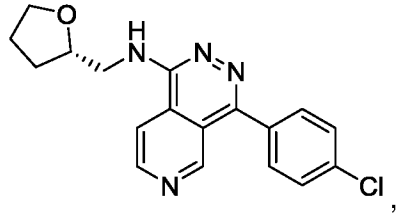
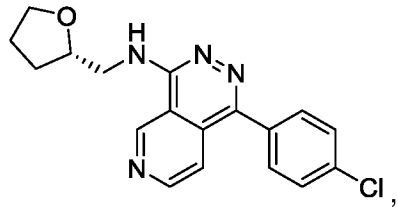


образованием: для получения соединения формулы (II-h):

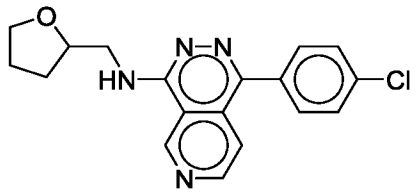


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где R^{2a} представляет собой H.

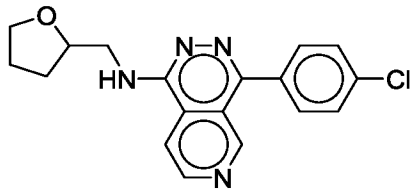
7. Соединение по п. 2, выбранное из группы, состоящей из:



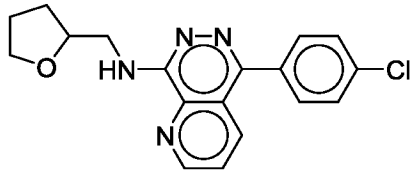
4



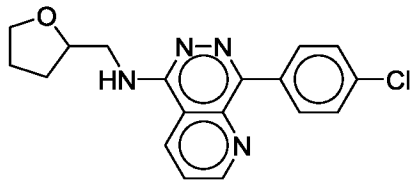
5



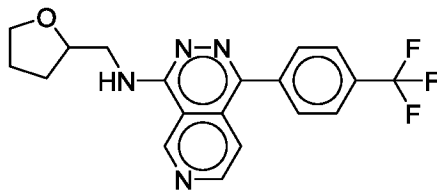
7



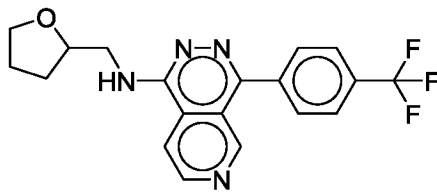
8

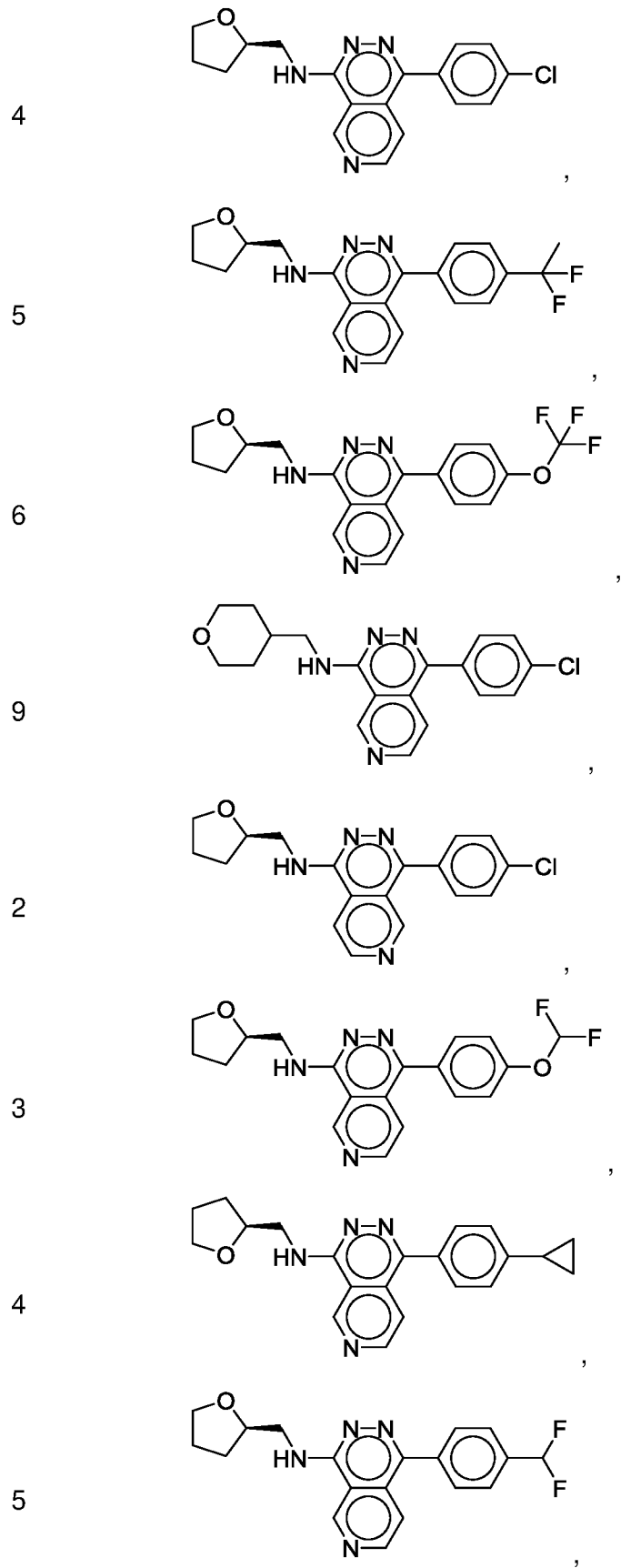


1

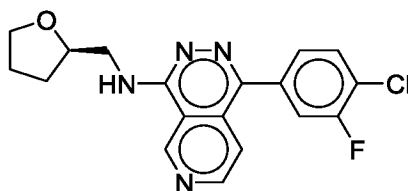


2

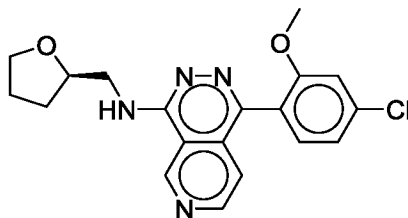




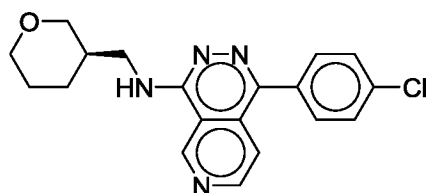
7



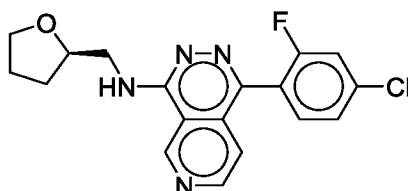
8



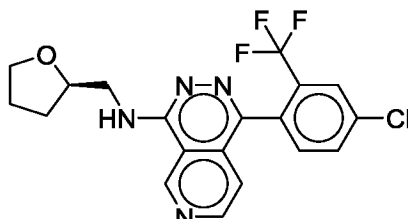
0



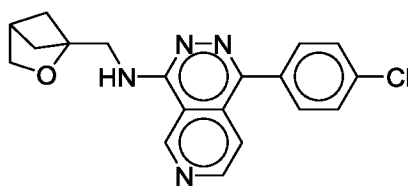
1



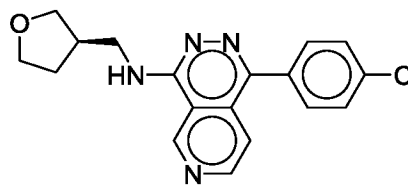
2



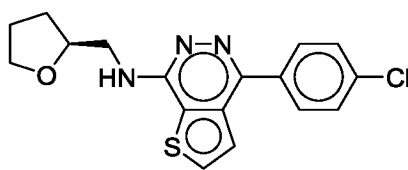
3

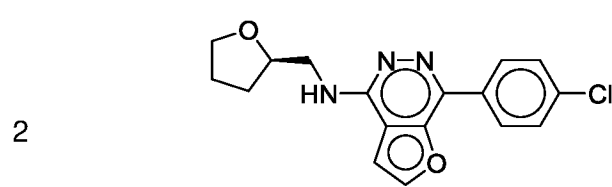
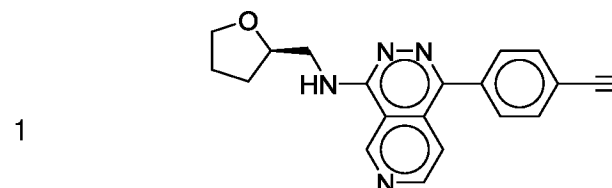
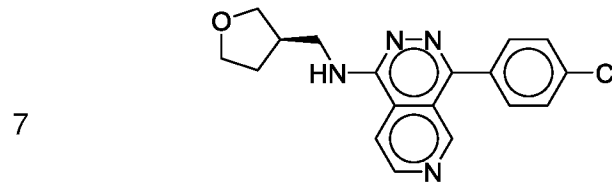
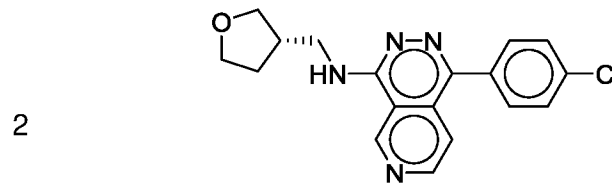
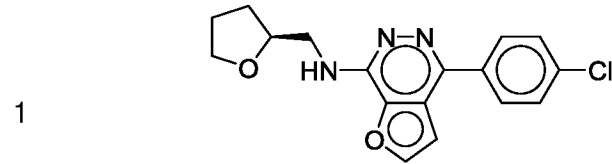
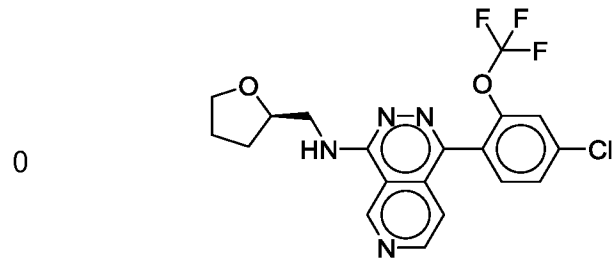
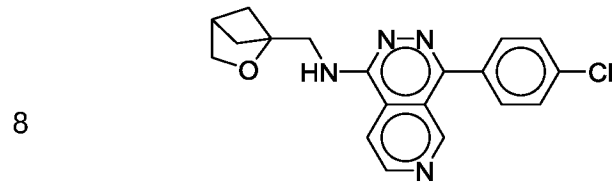
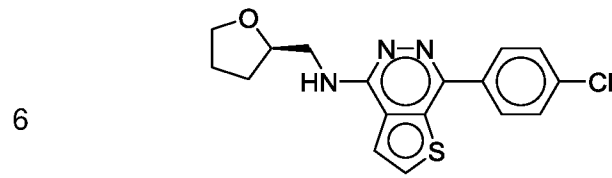


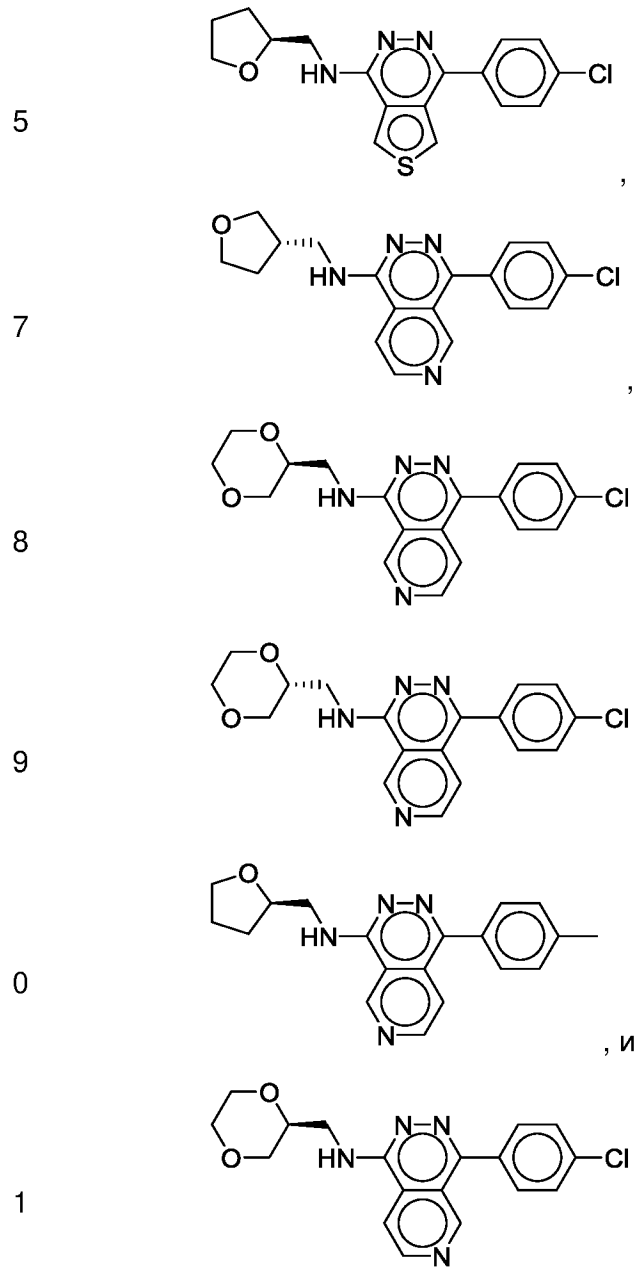
4



5

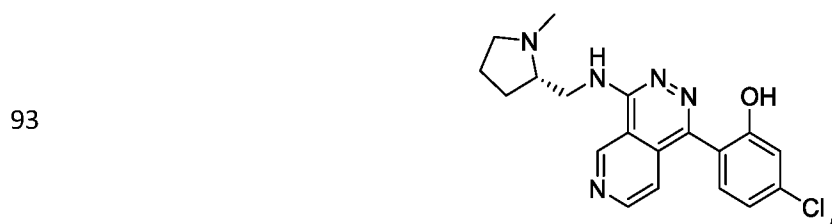
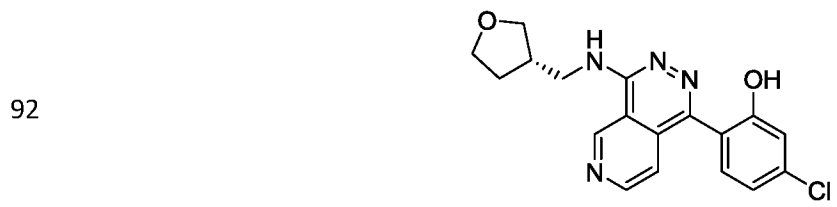




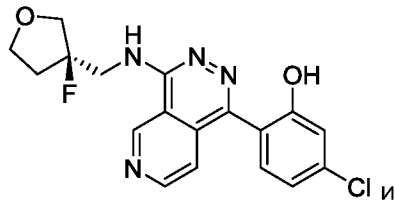


или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного.

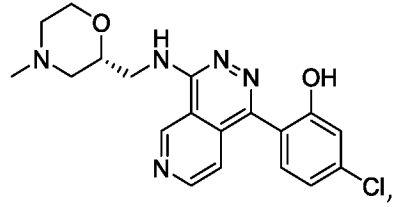
8. Соединение по п. 2, выбранное из группы, состоящей из:



94



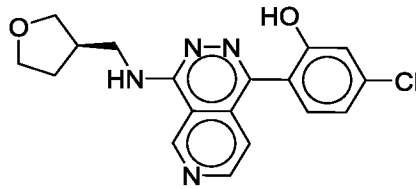
101



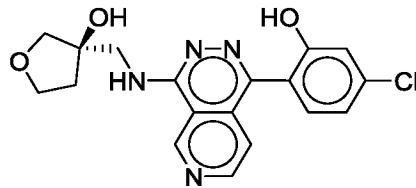
или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного.

9. Соединение по п. 2, выбранное из группы, состоящей из:

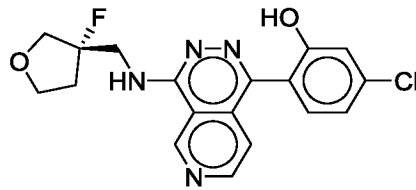
111



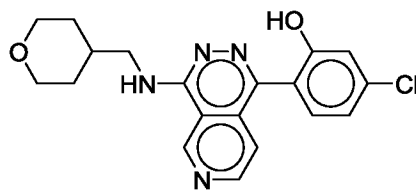
112



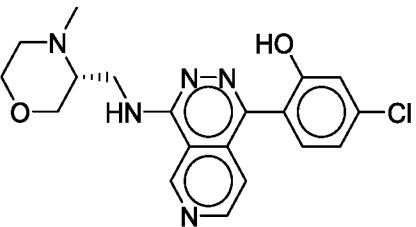
115



123

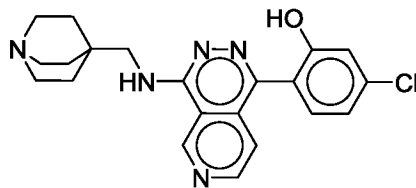


124



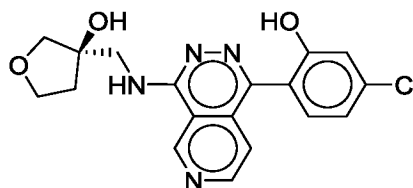
и

131



или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного.

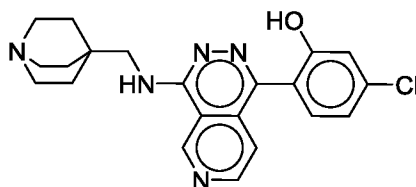
10. Соединение по п. 9, где указанное соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 9, где указанное соединение представляет собой:

131



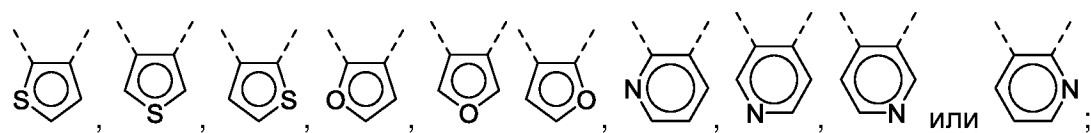
или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п. 1, где:

Y представляет собой фенил, независимо замещенный одним или более из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, галогена, циано или -R⁴OR⁵, где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении фенильного кольца;

R¹ представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или более из галогена, C₁-C₆ алкила или -R⁴OR⁵;

R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют:



R^4 отсутствует; и

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил или 5-9-членный гетероарил.

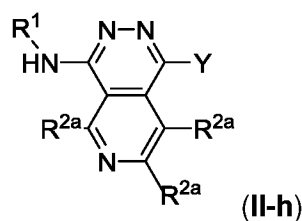
13. Соединение по п. 12, где Y представляет собой фенил, замещенный в пара-положении фенильного кольца C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_3-C_8 циклоалкилом, галогеном, циано или $-R^4OR^5$.

14. Соединение по п. 12 или 13, где Y представляет собой фенил, замещенный двумя из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано или $-R^4OR^5$, где по меньшей мере одна замена замещена в пара-положении фенильного кольца.

15. Соединение по любому из пп.12-14, где R^5 представляет собой водород.

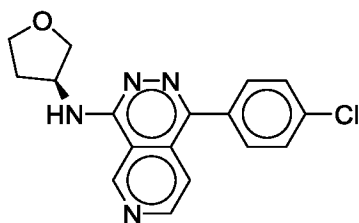
16. Соединение по любому из пп. 12-15, где R^2 и R^3 соединены с

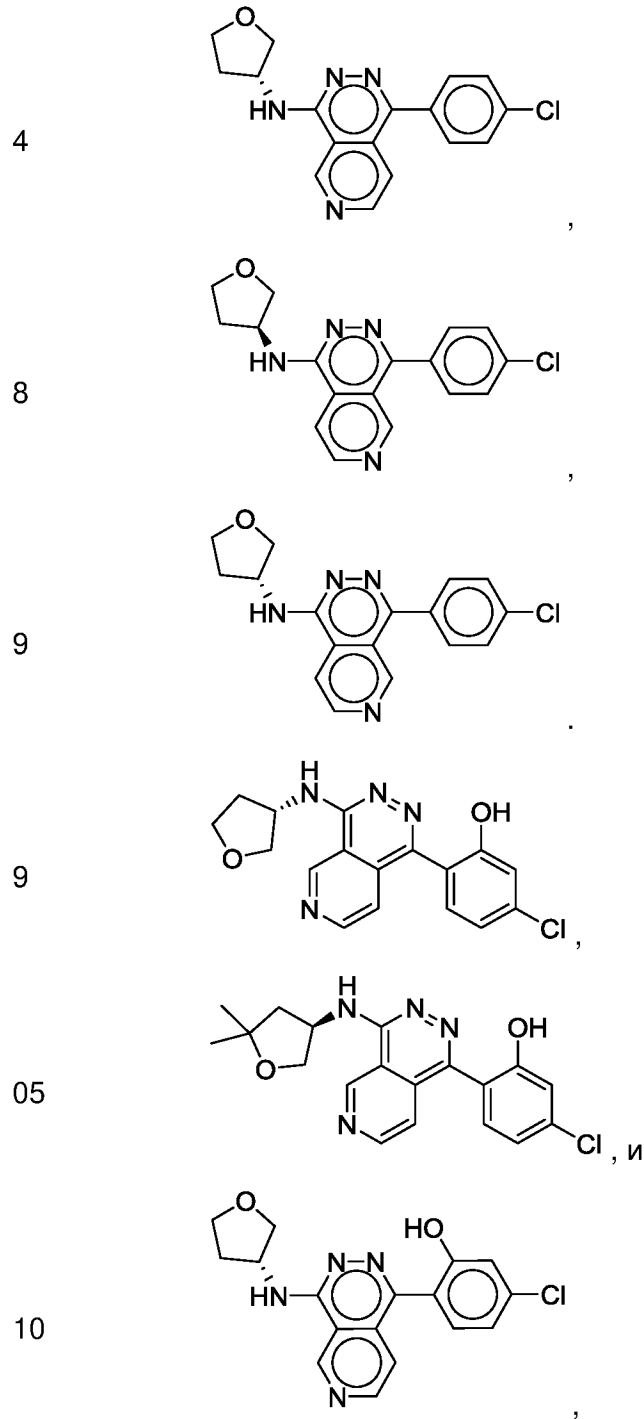
образованием:  для получения соединения формулы (II-h):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат, гидрат, стереоизомер или таутомер, где R^{2a} представляет собой H.

17. Соединение по п. 12, выбранное из группы, состоящей из:





или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного.

18. Изотопное производное соединения по любому из предшествующих пунктов.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

20. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с NLRP3, включающий введение субъекту-человеку по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих пунктов.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490032А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

C07D237/20, 237/26, C07D231/34, C07D405/12, 405/14, C07D471/04, C07D491/04, 491/10, C07D495/04, A61K31/5025, A61P37/02, A61P25/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2020234715 A1 (NOVARTIS AG) 2020-11-26 формула, примеры 001-104	1-20
A	WO 2018080216 A1 (DAEWOOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2018-05-03 формула, примеры 5-47	1-20
A	WO 2016086200 A9 (GENENTECH, INC. и др.) 2016-06-02 формула, примеры 1-311	1-20
A	GB 2063249 A (MITSUBISHI YUKA PHARMACEUTICAL) 1981-06-03 формула, с. 3-6	1-20
A	CN 110563722 A (SHANGHAI BLUERAY BIOPHARMA CO., LTD.) 2019-12-13 формула, с. 14-22	1-20
A	GB 1303061 A (RODWAY R E) 1973-01-17 формула, с. 3-6	1, 20
A	WO 2017100726 A8 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 2017-06-15 формула, с. 46-94	1, 3-5, 20

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

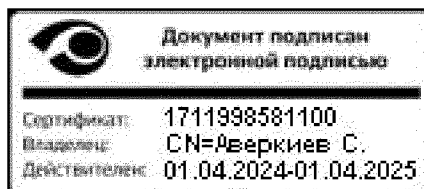
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 14 июня 2024 (14.06.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490032

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

C07D471/04 (2006.01)
C07D491/04 (2006.01)
C07D495/04 (2006.01)
A61K31/5025 (2006.01)
A61P37/02 (2006.01)
A61P25/02 (2006.01)

СПК:

C07D 471/04
C07D 491/04
C07D 495/04
A61K 31/5025
A61P 37/02
A61P 25/02