

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490363 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.27(22) Дата подачи заявки  
2022.07.28

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

## (54) АНТАГОНИСТЫ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 4 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/227,467

(32) 2021.07.30

(33) US

(86) PCT/US2022/074257

(87) WO 2023/010078 2023.02.02

(71) Заявитель:

НЬЮРОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,  
ИНК. (US)

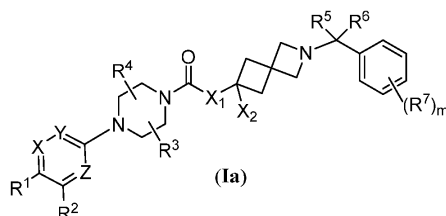
(72) Изобретатель:

Харриотт Николь, Пагано Николас,  
Лэй Коринне Розе (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров  
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,  
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ia), фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (Ia) и их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность мускаринового ацетилхолинового рецептора M<sub>4</sub>.



Соединения, фармацевтические соли соединений и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предназначены для способов, полезных для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома, и состояний, связанных с ними.

A1

202490363

202490363

A1

# **АНТАГОНИСТЫ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 4 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники настоящего изобретения**

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность мускаринового ацетилхолинового рецептора M<sub>4</sub>. Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции предназначены для способов, полезных для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома, такого как синдром Туретта (TS), болезнь Альцгеймера (AD), шизофрения, деменция с тельцами Леви (LBD), когнитивные расстройства, связанные с шизофренией, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, тремор, дискинезия, избыточная дневная сонливость, дистония, хорей, дискинезия, вызванная леводопой, синдром нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебральный паралич, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), множественная системная атрофия (MSA), болезнь Хантингтона (HD) и хорей, связанная с болезнью Хантингтона.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

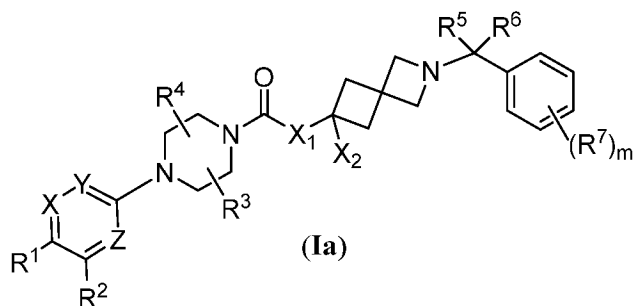
Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой автономные рецепторы, образующие комплексы G белок-рецептор в клеточных мембранах некоторых нейронов и других типов клеток (например, эндотелиальных клеток кровеносных сосудов). Мускариновые рецепторы расположены постсинаптически в парасимпатическом нейроэффektorном соединении, откуда рецепторы действуют, увеличивая или уменьшая активность эффекторных клеток. Экстрапирамидные симптомы наблюдаются у пациентов, получающих антипсихотические препараты, а также у пациентов со злокачественным нейролептическим синдромом, поражением головного мозга (например, атетозным церебральным параличом), энцефалитом и менингитом. Лекарственные средства, отличные от антипсихотических средств, также вызывают экстрапирамидные симптомы, например, антидофаминергические препараты (*например*, противорвотное средство метоклопрамид и антидепрессант амоксапин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSR\*), которые косвенно снижают уровень дофамина. Состояния, связанные с экстрапирамидными симптомами, включают острые дистонические реакции, акатизию, псевдопаркинсонизм и позднюю дискинезию. Экстрапирамидные симптомы, вызванные

антипсихотической терапией, лечат антихолинергическими терапевтическими средствами, которые не обладают селективностью ни к одному из пяти подтипов мускариновых рецепторов (см., например, Erosa-Rivero *et al.*, *Neuropharmacology* 81:176-87 (2014)). Классические антагонисты мускариновых рецепторов (например, атропин и скополамин) и 3-хинуклидинилбензилат (QNB) не обладают селективностью в отношении подтипов человеческих мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (*m.e.* M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> и M<sub>5</sub>) (см., например, Bolden *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 260(2):576-580 (1992)). Поскольку антихолинергические лекарственные средства, воздействующие на несколько мускариновых рецепторов, могут вызывать различные, а в некоторых случаях и противоположные эффекты, желательны терапевтические средства, проявляющие селективность в отношении конкретных рецепторов. Например, антагонисты M<sub>4</sub> ингибируют высвобождение ацетилхолина из полосатого тела, а антагонисты M<sub>2</sub> увеличивают высвобождение ацетилхолина из полосатого тела (см., например, Quik *et al.*, *Nicotine & Tobacco Research* 21(3):357-369 (2019)). Кроме того, пан-антагонист мускариновых рецепторов тригексифенидил (M<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 1 нМ), M<sub>2</sub> (K<sub>i</sub> = 20 нМ), M<sub>3</sub> (K<sub>i</sub> = 10 нМ), M<sub>4</sub> (K<sub>i</sub> = 10 нМ) и M<sub>5</sub> (K<sub>i</sub> = 30 нМ)) имеет побочные эффекты, ограничивающие применение, такие как когнитивные нарушения, тахикардия и нарушение функции желудочно-кишечного тракта, связанные с антагонизмом M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> и M<sub>3</sub>. Следовательно, селективные антагонисты M<sub>4</sub> могут обеспечить лечение паркинсонизма или дистонии без побочных эффектов, связанных с ингибированием других подтипов мускариновых рецепторов (см. <https://doi.org/10.1101/2020.10.12.324152>).

Несмотря на достижения, достигнутые в этой области, в данной области техники сохраняется потребность в улучшенных антагонистах M<sub>4</sub>, включая соединения, композиции и связанные с ними способы. Настоящее изобретение удовлетворяет эти и другие потребности, что очевидно из следующего раскрытия.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Согласно одному аспекту настоящее изобретение охватывает, *среди прочего*, определенные 2-азаспиро[3.3]гептановые производные формулы (Ia):

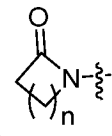


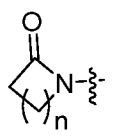
или их фармацевтически приемлемую соль,

где

каждый из X, Y, Z независимо представляет собой CR<sup>8</sup> или N, где R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано,

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген, amino, R<sup>10</sup>NH-

S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)-, R<sup>9</sup>-S-, R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>-O-,  (n= 1, 2 или 3), циано или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и 3-7-членного

гетероциклила, где R<sup>9</sup> или  обязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

X<sub>1</sub> представляет собой O или NH,

X<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, и R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> связаны с различными группами этилена пиперазинового кольца,

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и атом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил или 3-7-членный гетероциклил, каждый обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано,

R<sup>7</sup> представляет собой водород, галоген, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил обязательно замещен галогеном, amino, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано, и

m представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из фармацевтической композиции, состава, стандартной лекарственной формы и набора, каждый из которых содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтической композиции, предусматривающим стадию смешивания соединения

согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам антагонизации мускаринового рецептора 4 (M<sub>4</sub>) клетки, предусматривающим контакт клетки с соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума, предусматривающим введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума, предусматривающим введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического продукта согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применениям соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применениям соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики организма человека или животного посредством терапии.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно

настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, будут изложены более подробно по мере раскрытия настоящего изобретения.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

#### **Определения**

В целях ясности и последовательности в настоящем документе применяли следующие определения.

В контексте настоящего изобретения «введение» относится к предоставлению соединения согласно настоящему изобретению или другой терапии, средства или лечения индивидууму, нуждающемуся в лечении, в форме, которая может быть введена в организм этого индивидуума в терапевтически полезной форме и терапевтически полезном количестве, включая без ограничения пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, сиропы, суспензии и тому подобное, инъекционные лекарственные формы, такие как внутривенные, внутримышечные, внутривентрикулярные и тому подобное, трансдермальные лекарственные формы, включая кремы, желе, порошки и пластыри, буккальные лекарственные формы, порошки для ингаляций, спреи, суспензии и т.п., и ректальные свечи. Практикующий врач может напрямую предоставить соединение индивидууму в виде образца или может косвенно предоставить соединение индивидууму, выдав устный или письменный рецепт на это соединение. Также, например, индивидуум может получить соединение самостоятельно, без участия практикующего врача. При введении соединения индивидууму, организм каким-либо образом трансформируется под его действием. Когда соединение согласно настоящему изобретению предоставляют в комбинации с одним или несколькими другими агентами, подразумевается, что «введение» включает соединение, и другие агенты вводят одновременно или в разное время. Когда агенты комбинации вводят одновременно, их можно вводить вместе в одной композиции

или их можно вводить отдельно. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от различных факторов, *например*, компонентов фармацевтической формы, сайта заболевания и тяжести заболевания.

Термин «композиция» относится к соединению или его кристаллической форме, включая без ограничения соли, сольваты и гидраты соединения согласно настоящему изобретению, в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, как например, композиция, полученная/приготовленная в ходе синтеза, предварительно составленный состав, технологические испытания (*например*, образцы TLC, HPLC, NMR) и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «гидрат» относится к соединению согласно настоящему изобретению или его соли, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанное нековалентными межмолекулярными силами.

Термины «нуждающийся в лечении» и термин «нуждающийся в этом» применительно к лечению используются взаимозаменяемо и обозначают суждение, вынесенное лицом, осуществляющим уход (например, врачом, медсестрой, практикующей медсестрой и т.д. в случае людей), ветеринаром в случае животных, включая млекопитающих, отличных от человека), что лечение необходимо индивидууму или животному или ему будет полезно лечение. Это суждение выносится на основе множества факторов, находящихся в сфере компетенции лица, осуществляющего уход, но оно включает в себя знание о том, что человек или животное болен или заболеет в результате болезни, состояния или нарушения, которое является поддающимся лечению соединениями согласно настоящему изобретению. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать защитным или профилактическим образом, или соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для облегчения, ингибирования или уменьшения заболевания, состояния или нарушения.

Термин «индивидуум» или «субъект» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «индивидуум» относится к людям. В контексте клинического исследования, скрининга или эксперимента по активности субъектом может быть здоровый доброволец или здоровый участник без основного нарушения или состояния, опосредованного M<sub>4</sub>, или доброволец или участник, у которого диагностировано нарушение или состояние, требующее медицинского лечения по назначению врача. Вне контекста клинического исследования субъект, находящийся под наблюдением

медицинского работника, которому поставлен диагноз нарушения или состояния, обычно описывается как пациент.

Термин «педиатрический субъект» относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» можно далее разделить на различные субпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни), младенцы (от 1 месяца до двух лет), дети (от двух лет до 12 лет); и подростки (от 12 лет до 21 года (до двадцати двух лет, но не включая)), см., например, Berhman *et al.*, *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, Rudolph *et al.*, *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, и Avery *et al.*, *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

Фраза «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям (и их солям), композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к конкретной композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, включая без ограничения соли, сольваты и гидраты соединений согласно настоящему изобретению, при этом композиция пригодна для исследования на предмет определенного эффективного результата на млекопитающем (например, без ограничения, на человеке). Специалисты в данной области поймут и оценят методы, подходящие для определения того, дает ли активный ингредиент желаемый эффективный результат, исходя из потребностей специалиста.

Термин «назначение» относится к приказу, разрешению или рекомендации использования лекарственного средства или другого средства лечения, средства или лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления специалист по оказанию медицинских услуг устно советует, рекомендует или разрешает использование соединения, режима дозирования или другого лечения индивидууму. Специалист по оказанию медицинских услуг может предоставить или не предоставить письменный рецепт на соединение, схему дозирования или лечение. Кроме того, специалист по оказанию медицинских услуг может предоставить или не предоставить индивидууму соединение или лечение. Например, специалист по оказанию медицинских услуг может посоветовать индивидууму, где можно получить соединение, не предоставляя его. Согласно некоторым вариантам осуществления специалист по оказанию медицинских услуг может предоставить индивидууму письменный рецепт на соединение, схему дозирования или лечение. Рецепт может быть выписан на бумажном носителе или записан на электронном носителе. Кроме



того, рецепт можно вызвать (устно) или отправить по факсу (письменно) в аптеку или диспансер. Согласно некоторым вариантам осуществления индивидууму предоставляется образец соединения или лечения. В настоящем документе предоставление образца соединения представляет собой неявное предписание соединения. В разных системах здравоохранения по всему миру используются разные способы назначения и введения соединений или лечения, и эти способы включены в настоящее описание. Специалист по оказанию медицинских услуг может включать, например, врача, медсестру, практикующую медсестру или другого медицинского работника, который может назначать или вводить соединения (лекарственные средства) для лечения нарушений, раскрытых в настоящем документе. Кроме того, специалист по оказанию медицинских услуг может включать любого, кто может рекомендовать, назначать, предписывать или предотвращать прием индивидуумом соединения или лекарственного средства, включая, например, специалиста по оказанию страховых услуг.

Термины «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» относятся к устранению или уменьшению возникновения или появления одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным нарушением. Например, термины «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» могут относиться к назначению терапии на профилактической или превентивной основе индивидууму, у которого в конечном итоге может проявиться хотя бы один симптом нарушения, но который еще не проявился. Такие индивидуумы могут быть идентифицированы на основании таких факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания, например, наличие биомаркера. Альтернативно, профилактическая терапия может применяться в качестве профилактической меры без предварительного выявления фактора риска. Задержка появления по меньшей мере одного эпизода и/или симптома нарушения также может рассматриваться как профилактика или предупреждение.

Термин «сольват» относится к твердой форме соединения согласно настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли), которая включает одну или несколько молекул растворителя в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве, когда растворителем является вода, сольватом является гидрат. Альтернативно растворитель может представлять собой органический растворитель. Органический растворитель включает без ограничения метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, ацетон, этилметилкетон, 4-метил-2-пентанон, циклогексанон, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и этилацетат.

Способы получения сольвата соединения согласно настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) могут включать: (а) реакцию соединения согласно

настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) с растворителем, (b) осаждение комплекса из раствора соединения согласно настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) и растворителя, и (c) кристаллизацию комплекса из раствора соединения согласно настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) и растворителя. Сольват может находиться в кристаллической форме. Альтернативно, сольват может находиться в аморфной форме.

Термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к медицинскому лечению заболевания, нарушения или состояния субъекта (*например*, пациента) (см., например, Stedman's Medical Dictionary). В общем, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают антагонист M<sub>4</sub> в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической пользы. Терапевтическая польза для субъектов, которым вводят описанные в настоящем документе соединения-антагонисты M<sub>4</sub>, включает, например, улучшение клинического результата, где целью является предотвращение, замедление или задержка (уменьшение) нежелательных физиологических изменений, связанных с заболеванием, или предотвращение, замедление или задержка (уменьшение) распространения или тяжести такого заболевания. Эффективность одного или нескольких антагонистов M<sub>4</sub> может включать полезные или желаемые клинические результаты, которые включают без ограничения ослабление, уменьшение или облегчение симптомов, возникающих в результате заболевания, подлежащего лечению, или связанных с ним, уменьшение возникновения симптомов, улучшение качества жизни, более длительный статус отсутствия заболевания (*т.е.* снижение вероятности или склонности к тому, что у субъекта будут проявляться симптомы, на основании которых поставлен диагноз заболевания), уменьшение распространенности заболевания, стабилизированное (*т.е.* не ухудшающееся) состояние заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или паллиативность болезненного состояния, ремиссия (частичная или полная), выявляемая или невыявляемая, и/или общая выживаемость.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или количеству фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, который обнаруживает индивидуум, исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист или лицо, осуществляющее уход, который может включать одно или несколько из следующих:

(1) предотвращение нарушения, например, предотвращение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию,

состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет соответствующей патологии или симптоматики,

(2) ингибирование нарушения, например, ингибирование заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет соответствующую патологию или симптоматику (*т.е.* останавливает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики), и

(3) облегчение нарушения, например, облегчение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, у которого наблюдается или проявляется соответствующая патология или симптоматика (*т.е.* обращение патологии и/или симптоматики вспять).

### **Химическая группа, фрагмент или радикал**

Термин «амино» относится к группе  $-NH_2$ .

Термин «C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил» относится к насыщенной кольцевой системе, содержащей от 6 до 10 атомов углерода, которая может содержать одно кольцо или два конденсированных кольца и является ароматической, такой как фенил и нафтил. Когда в «арильном» кольце присутствует один или несколько заместителей, заместитель (заместители) может быть связан с любым доступным углеродом кольца.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил» и «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил» относится к насыщенному неразветвленному или разветвленному углеродному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (*т.е.*, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил») или 1 до 4 атомов углерода (*т.е.*, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 5 атомов углерода (*т.е.*, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкил), согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 4 атомов углерода (*т.е.*, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 3 атомов углерода (*т.е.*, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил) и согласно некоторым вариантам осуществления 1 или 2 атомов углерода. Примеры алкильной группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 1-метилбутил [*т.е.*,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ], 2-метилбутил [*т.е.*,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ], н-гексил и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино» относится к радикалу, состоящему из одной C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы, связанной с группой NH, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил имеет то же значение, как определено в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам осуществления относится к «C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиламино». Некоторые примеры включают метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбамоил» относится к радикалу, состоящему из одной C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкильной группы, связанной с азотом карбамоильной группы, где карбамоил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил имеют такое же определение, как приведено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления включает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилкарбоксамид. Согласно некоторым вариантам осуществления включает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилкарбоксамид. Примеры включают N-метилкарбоксамид, N-этилкарбоксамид, N-н-пропилкарбоксамид, N-изопропилкарбоксамид, N-н-бутилкарбоксамид, N-втор-бутилкарбоксамид, N-изобутилкарбоксамид, N-трет-бутилкарбоксамид и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному алифатическому двухвалентному радикалу, имеющему от 1 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 1 до 3 атомов углерода (*m.e.*, «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилен»). Согласно некоторым вариантам осуществления содержит 1 или 2 атомов углерода (*m.e.*, «C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен»). Согласно некоторым вариантам осуществления содержит 1 атом углерода (*m.e.*, CH<sub>2</sub>). Примеры включают метилен (*m.e.*, CH<sub>2</sub>), этилен (*m.e.*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), *n*-пропилен (*m.e.*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), пропан-1,1-диил [*m.e.*, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)], пропан-1,2-диил [*m.e.*, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)], *n*-бутилен (*m.e.*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси» относится к радикалу, состоящему из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы, присоединенной непосредственно к атому кислорода, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 1 до 5 атомов углерода (*m.e.*, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкокси). Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 1 до 4 атомов углерода (*m.e.*, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси). Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 1 до 3 атомов углерода (*m.e.*, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси). Согласно некоторым вариантам осуществления содержит 1 или 2 атомов углерода. Примеры включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбонил» относится к радикалу, состоящему из одной C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси группы с кислородом, связанным с углеродом карбонильной группы, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. Примеры включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и тому подобное.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонил» относится к радикалу, состоящему из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы, непосредственно связанной с карбонильной группой, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. Примеры включают ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил,

пивалоил и тому подобное.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкилсульфанил» или «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкилтио» относится к радикалу, состоящему из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкильной группы, связанной непосредственно с атомом серы, где С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкил имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. Примеры включают метилсульфанил (*m.e.*, -S-CH<sub>3</sub>), этилсульфанил (*m.e.*, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), н-пропилсульфанил (*m.e.*, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), изопропилсульфанил, н-бутилсульфанил, втор-бутилсульфанил, изобутилсульфанил, трет-бутилсульфанил и тому подобное.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> галоалкил» относится к радикалу, состоящему из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкильной группы, замещенной одним или несколькими галогенами, где С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкил имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> галоалкил может быть полностью замещен, и в этом случае он может быть представлен формулой C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>, где L представляет собой галоген, и «n» представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Когда присутствует более одного галогена, они могут быть одинаковыми или разными и выбраны из: фтора, хлора, брома и йода. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил содержит от 1 до 5 атомов углерода (*m.e.*, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub> галоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов углерода (*m.e.*, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> галоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил содержит от 1 до 3 атомов углерода (*m.e.*, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub> галоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил содержит 1 или 2 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 1-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 4,4,4-трифторбутил и тому подобное.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкилсульфинил» относится к радикалу, состоящему из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкильного радикала, связанного с серой сульфоксидного радикала формулы: -S(=O)- где С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкил имеет такое же определение, как приведено в настоящей заявке. Примеры включают метилсульфинил, этилсульфинил, н-пропилсульфинил, изопропилсульфинил, н-бутилсульфинил, втор-бутилсульфинил, изобутилсульфинил, трет-бутилсульфинил и тому подобное.

Термин «карбонил» относится к группе -C(=O)-.

Термин «С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub> циклоалкил» относится к насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 3 до 6 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 3 до 5 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 5 до 7 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> диалкиламино» относится к радикалу, состоящему из аминогруппы, замещенной двумя алкильными группами, алкильные группы могут быть одинаковыми или разными при условии, что две алкильные группы вместе не превышают в общей сложности 6 атомов углерода между двумя алкильными группами. Согласно некоторым вариантам осуществления включают C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> диалкиламино. Некоторые примеры включают диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилбутиламино, метилпентиламино, метилизопропиламино, этилпропиламино, этилизопропиламино, дипропиламино, пропилизопропиламино и тому подобное.

Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> диалкилкарбамоил» относится к радикалу, состоящему из двух алкильных групп, связанных с азотом карбамоильной группы, и две алкильные группы вместе не превышают в общей сложности 6 атомов углерода между двумя алкильными группами. Согласно некоторым вариантам осуществления включают C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> диалкиламинокарбоксамид. Примеры включают диметилкарбамоил, этил(метил)карбамоил, диэтилкарбамоил, метил(пропил)карбамоил, бутил(метил)карбамоил и тому подобное.

Термин «C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> бициклоалканил» относится к циклической алкильной системе, которая характеризуется наличием двух атомов, называемых «связанными мостиком атомами», которые соединены друг с другом через один или несколько «мостиковых атомов». Примеры включают бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октан и тому подобное.

Термин «C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> бициклоалкенил» относится к циклической алкильной системе, которая характеризуется наличием двух атомов, называемых «связанными мостиком атомами», которые соединены друг с другом через один или несколько «мостиковых атомов», и содержит одну двойную связь, при условии, что головной углерод мостика не является частью двойной связи (т.е. C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> бициклоалкенильные группы соответствуют правилу Бредта). Примеры включают бицикло[2.1.1]гекс-2-енил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.1]гепт-5-енил, бицикло[3.1.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.2]окт-2-енил, бицикло[3.2.1]окт-2-енил, бицикло[3.2.1]окт-3-енил, бицикло[3.2.1]окт-6-ен-2-ил и тому подобное.

Термин «карбамоил» относится к группе -C(=O)NH<sub>2</sub>.

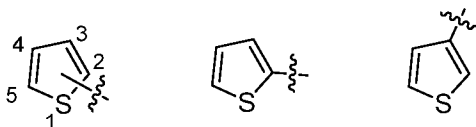
Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «этилен» относится к группе -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Термин «галоген» относится к группе фтора, хлора, брома или йода. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор или хлор.  
Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор.

Термин «5-10-членный гетероарил» относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от 5 до 10 кольцевых атомов в одном кольце или двух конденсированных кольцах и имеющей по меньшей мере одну кольцевую группу в кольцевой системе, выбранную из: O, S, N и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления представляет собой «5-6-членный гетероарил» и относится к ароматическому кольцу, содержащему от 5 до 6 кольцевых атомов в одном кольце и имеющему по меньшей мере одну кольцевую группу в кольце, выбранную из: O, S, N и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления «5-10-членный гетероарил» относится к: фуранилу, тиофенилу (т.е. тиенилу), пирролилу, имидазолилу, оксазолилу, тиазолилу, изоксазолилу, пиразолилу, изотиазолилу, оксадиазолилу, триазолилу, тетразолилу, тиадиазолилу, пиридинилу, пиразинилу, пиримидинилу, пиридазинилу, хиноксалиниллу, триазинилу, бензофуранилу, 1*H*-индолилу, бензо[*b*]тиофенилу и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления «5-10-членный гетероарил» относится к: пиразинилу, пиридазинилу, пиридинилу, пиримидинилу, 1*H*-индолилу, хиноксалиниллу, тиадиазолилу и т.п. Понятно, что когда речь идет о гетероарильных группах тиофенил (тиенил), тиофен-2-ил (тиен-2-ил) и тиофен-3-ил (тиен-3-ил), они соответствуют следующим структурам, соответственно:



Термин «3-7-членный гетероциклил» относится к неароматической кольцевой системе, содержащей от 3 до 7 кольцевых атомов, имеющих одну, две или три кольцевые группы в кольцевой системе, выбранные независимо из: O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления «3-7-членный гетероциклил» относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 7 кольцевых атомов, имеющему одну или две кольцевые группы в кольцевой системе, выбранные независимо из: O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления «3-6-членный гетероциклил» относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 6 кольцевых атомов, имеющему одну или две кольцевые группы в кольцевой системе, выбранные независимо из: O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления «4-6-членный гетероциклил» относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 4 до 6 кольцевых атомов, имеющему одну или две кольцевые группы в кольцевой системе, выбранные независимо из: O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> и NH. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или две кольцевые группы в кольцевой системе

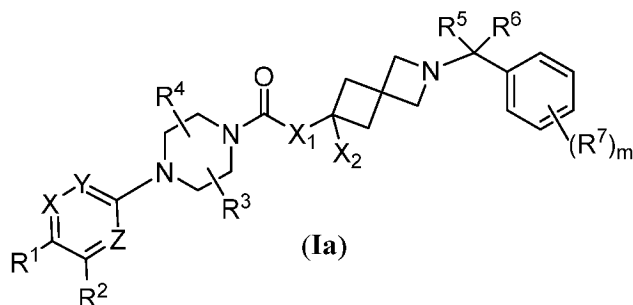
выбраны независимо из: О и NH. Примеры «гетероциклической» группы включают: азиридирил, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, оксетанил, пиперазинил, пирролидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил, оксоланил (тетрагидрофуранил), оксанил (тетрагидропиранил) и тому подобное.

Термин «нитро» относится к группе  $-\text{NO}_2$ .

Понятно, что сульфоксиминовый фрагмент  $\text{R}^9\text{-S(=O)(=NR}^{10}\text{)-}$  имеет стереогенный центр. Хиральные сульфоксимины можно разделить, например, с помощью хиральной ВЭЖХ. Если не указано иное, сульфоксиминовый фрагмент  $\text{R}^9\text{-S(=O)(=NR}^{10}\text{)-}$  охватывает оба изомера *R* и *S*.

### Соединения согласно настоящему изобретению

Согласно одному аспекту настоящее изобретение охватывает, *среди прочего*, определенные 2-азаспиро[3.3]гептановые соединения формулы (Ia):

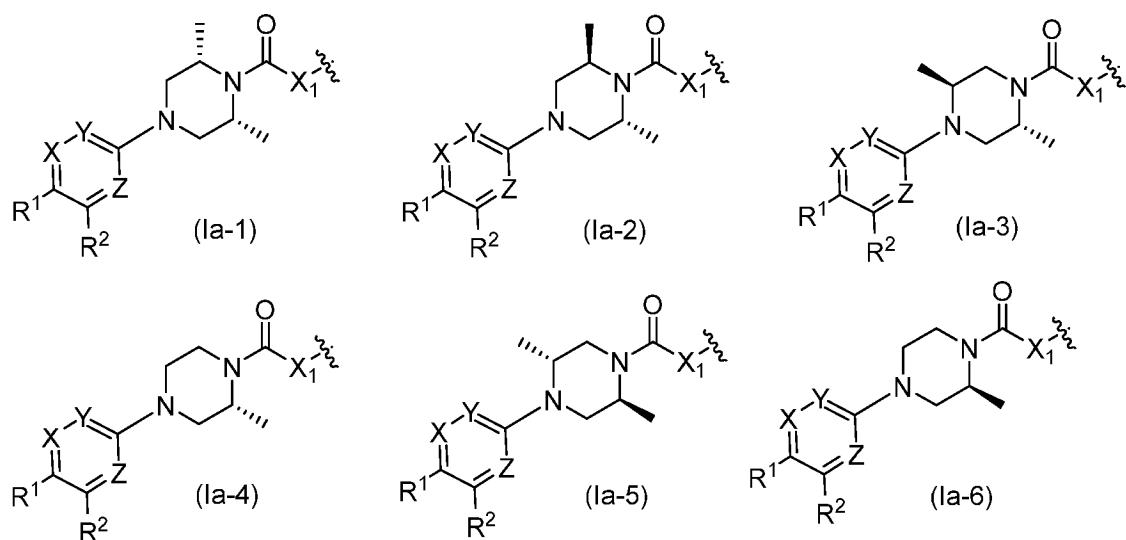


или их фармацевтически приемлемую соль: где X, Y, Z, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> и m все имеют такие же определения, как определено в настоящей заявке выше и ниже.

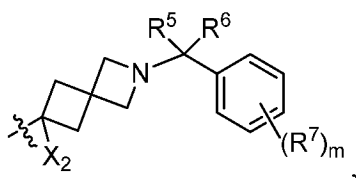
### Группы R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> в формуле (Ia)

Понятно, что R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> связаны с разными группами этилена (*m.e.*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) пиперазинового кольца. Соответственно, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> не связаны с одним и тем же углеродом. Иллюстративные примеры включают без ограничения следующее:

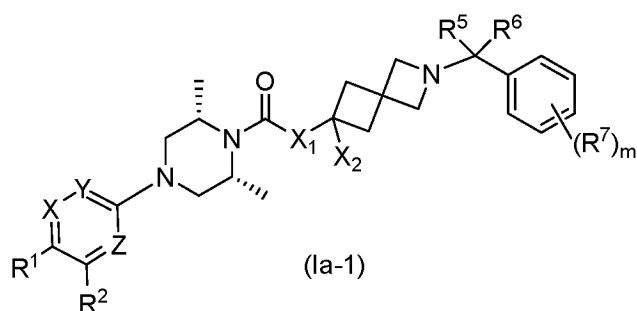




Кроме того, понятно, что оставшаяся часть каждой из формул **(Ia-1)** - **(Ia-6)**, хотя и не показана явно, относится к следующей подструктуре:



где переменные, возникающие в результате комбинации любой из формул **(Ia-1)** - **(Ia-6)** и подструктуры, имеют такие же определения, как определено в настоящей заявке выше и ниже. Пример формул **(Ia-1)** показан ниже:



Понятно, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть реализованы в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными (например, X, Y, Z, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>), содержатся в общих химических формулах, описанных в настоящем документе, например, Формулы **(Ia)**, **(Ia-1)**, **(Ia-2)**, **(Ia-3)**, **(Ia-4)**, **(Ia-5)**, **(Ia-6)**, конкретно охватываются настоящим изобретением так же, как если бы каждая комбинация была индивидуально и явно изложена, в той

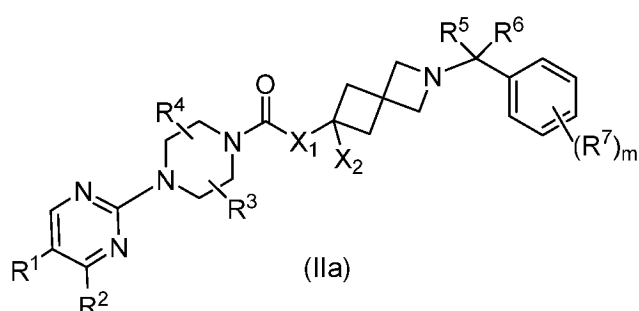
степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые приводят к стабильным соединениям (т.е. соединениям, которые можно выделить, охарактеризовать и проверить на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации применений и медицинских показаний, описанных в настоящем документе, также конкретно охватываются настоящим изобретением, как если бы каждая и каждая подкомбинация химических групп и подкомбинация применений и медицинских показаний были индивидуально и явно изложены в настоящем документе.

В контексте настоящего изобретения «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода химической группы замещен неводородным заместителем или группой, неводородный заместитель или группа может быть одновалентным или двухвалентным. Когда химическая группа или заместитель являются двухвалентными, подразумевается, что эта группа дополнительно замещена другим заместителем или группой. Когда химическая группа согласно настоящему изобретению является «замещенной», она может иметь замещения вплоть до полной валентности, например, метильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, метиленовая группа может быть замещена 1 или 2 заместителями, фенильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, нафтильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 заместителями и тому подобное. Подобным образом, «замещенная одним или несколькими заместителями» относится к замещенной группе, имеющей от одного заместителя вплоть до общего количества заместителей, физически допустимого для группы. Понятно, что термин «необязательно замещенный», используемый в настоящем документе, относится к группе, которая является либо «незамещенной», либо «замещенной» группой. Соответственно, когда группа является «необязательно замещенной одним или несколькими заместителями», подразумевается, что группа является либо «незамещенной», либо «замещенной», и когда группа является замещенной, группа имеет от одного заместителя вплоть до общего количества физически допустимых заместителей группы, как описано выше. Согласно некоторым вариантам осуществления группа может быть «необязательно замещенной одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями». Согласно некоторым вариантам осуществления группа может быть «необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями». Согласно некоторым вариантам осуществления группа может быть «необязательно замещенной одним или двумя заместителями». Согласно некоторым вариантам осуществления группа может быть «необязательно замещенной одним заместителем». Кроме того, когда группа замещена более чем одним заместителем, заместители могут быть одинаковыми или разными.

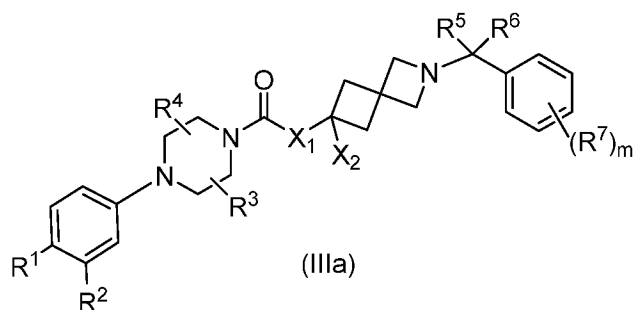
Понятно и очевидно, что соединения формулы (Ia) и родственных ей формул могут иметь один или несколько хиральных центров и, следовательно, могут существовать в виде энантиомеров и/или диастереоизомеров. Соответственно, понятно, что соединения формулы (Ia) и формул, используемых в настоящем документе, охватывают все такие энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, включая без ограничения рацематы, если специально не указано или не показано иное.

### Группы X, Y и Z формулы (Ia)

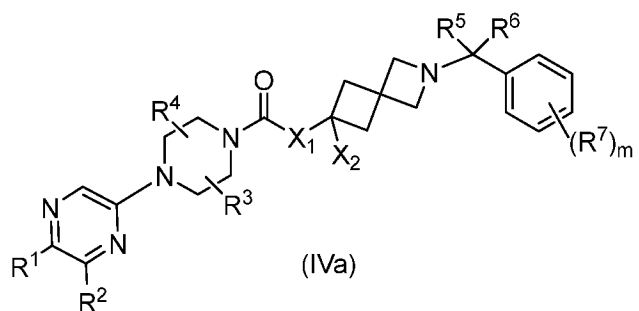
Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CH, Y представляет собой N, и Z представляет собой N, как представлено формулой (IIa):



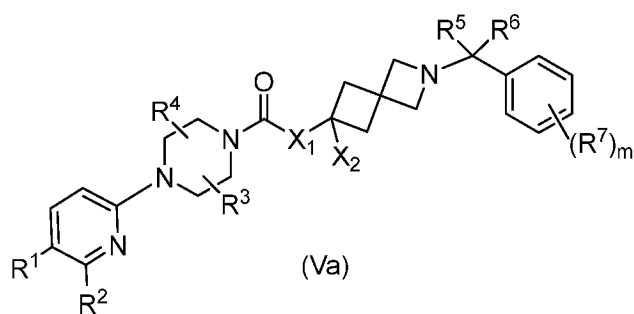
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X, Y и Z представляет собой CH, как представлено формулой (IIIa):



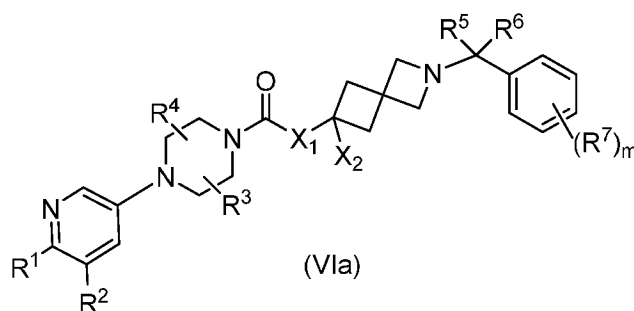
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X и Z представляет собой N, и Y представляет собой CH, как представлено формулой (IVa):



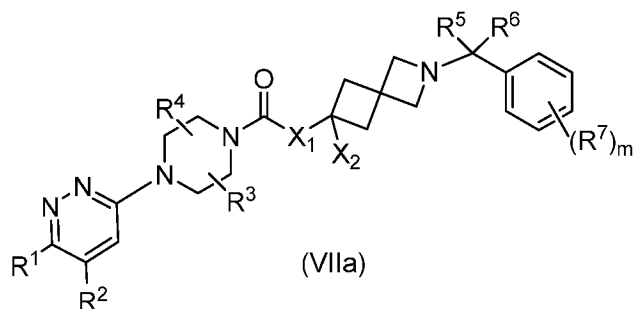
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X и Z представляет собой N, и Y представляет собой CH, как представлено формулой (Va):



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X и Z представляет собой N, и Y представляет собой CH, как представлено формулой (VIa):



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X и Z представляет собой N, и Y представляет собой CH, как представлено формулой (VIIa):



где каждый из X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> и m имеет те же самые определения, как определено в настоящей заявке, *выше* и *ниже*.

### Группы R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> в формуле (Ia)

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>- и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>- и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>10</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)- и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)- и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

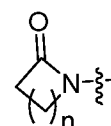
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)- и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)- и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

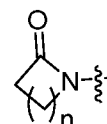
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-O- и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-O- и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила и необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой



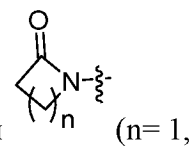
(n = 1,



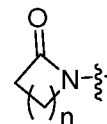
2 или 3), и R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где

необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой

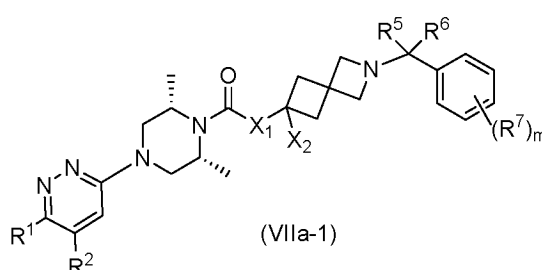
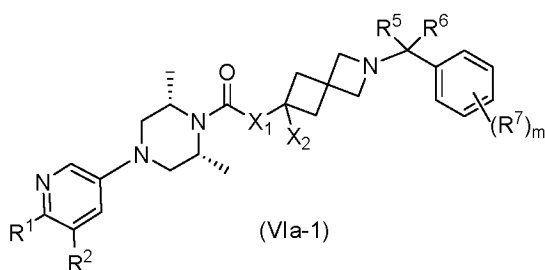
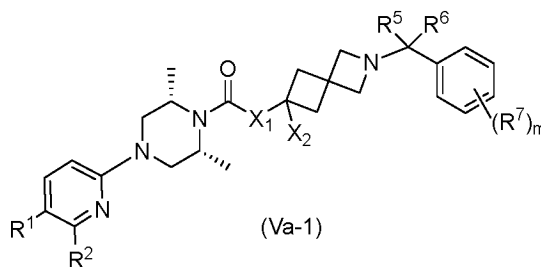
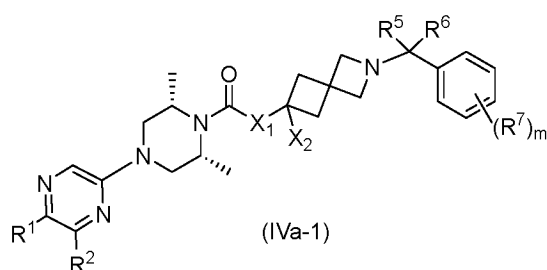
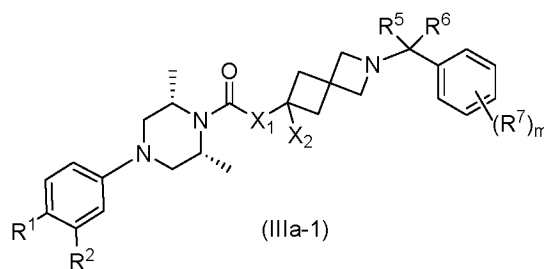
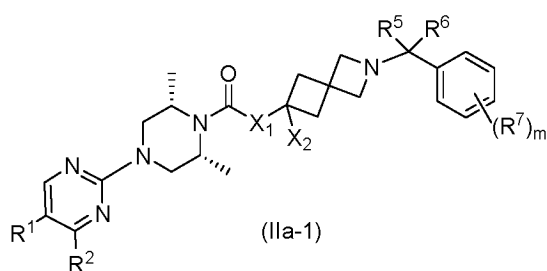


2 или 3), и R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или циано, где  
необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано.



### Определенные комбинации

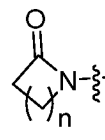
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно любой из формул (IIa-1)-(VIIa-1):

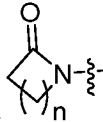


где

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген, amino, R<sup>10</sup>NH-

S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)-, R<sup>9</sup>-S-, R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>-O-,  
или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и 3-7-членного



гетероциклила, где  $R^9$  или  необязательно замещен  $C_1$ - $C_4$  алкилом,  $C_1$ - $C_4$  алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$  алкил или  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил, или  $R^1$ ,  $R^2$  и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

$X_1$  представляет собой O или NH,

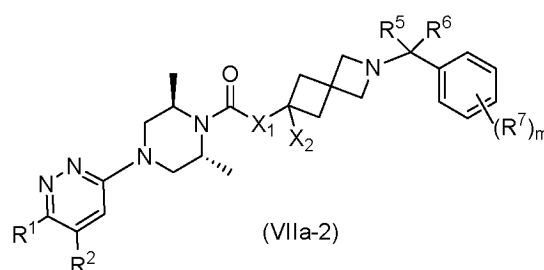
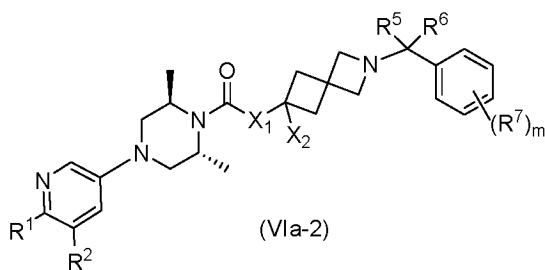
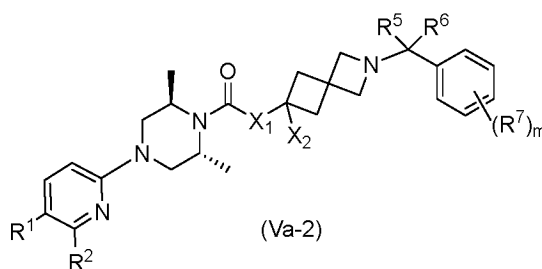
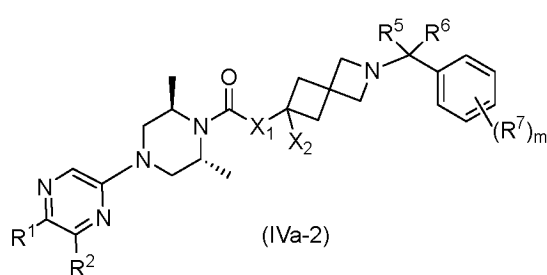
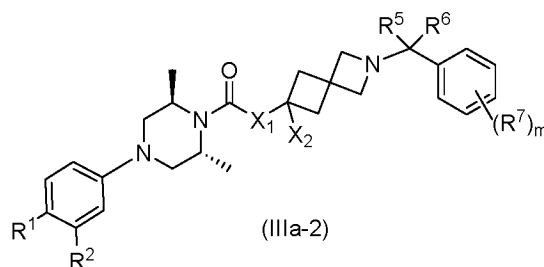
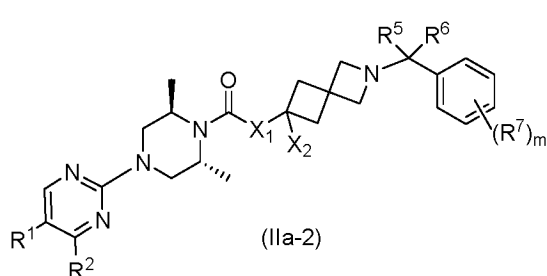
$X_2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил,

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил, или  $R^5$ ,  $R^6$  и атом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил или 3-7-членный гетероциклил, каждый необязательно замещенный  $C_1$ - $C_4$  алкилом,  $C_1$ - $C_4$  алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано,

$R^7$  представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_4$  алкил, где  $C_1$ - $C_4$  алкил необязательно замещен галогеном, амина, -OH,  $C_1$ - $C_4$  алкокси или циано, и

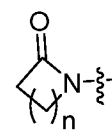
$m$  представляет собой 0, 1, или 2.

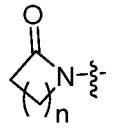
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно любой из формул (IIa-2)-(VIIa-2):



где:

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, галоген, амина,  $R^{10}$ NH-

$S(=O)_2$ -,  $R^9-S(=O)_2$ -,  $R^9-S(=O)$ -,  $R^9-S$ -,  $R^9-S(=O)(=NR^{10})$ -,  $R^9-O$ -,  (n= 1, 2 или 3), циано или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и 3-7-членного

гетероциклила, где R<sup>9</sup> или  обязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

X<sub>1</sub> представляет собой O или NH,

X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

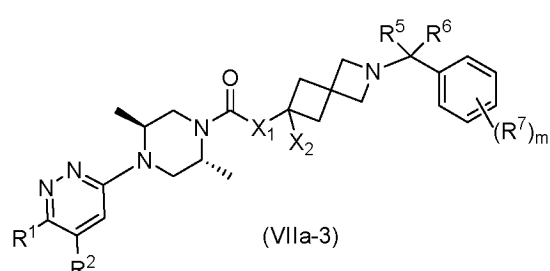
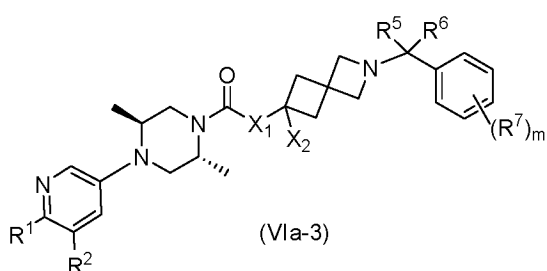
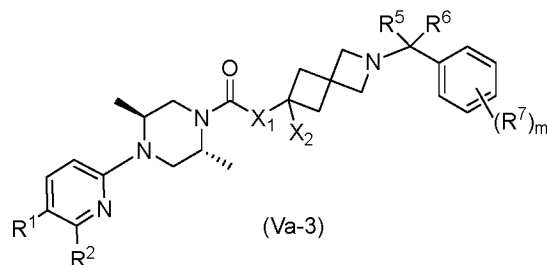
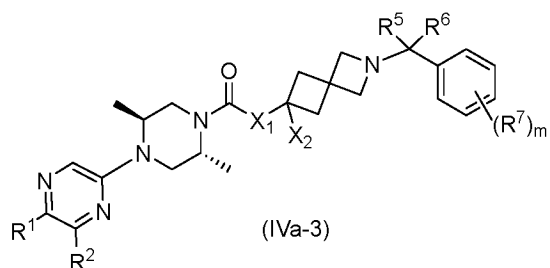
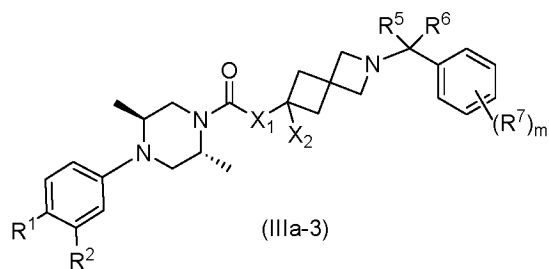
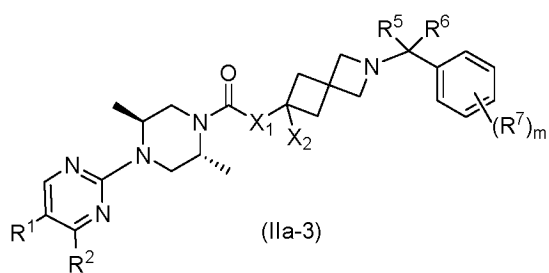
каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и атом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил или 3-7-членный гетероциклил, каждый обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -ОН, -NHR<sup>10</sup>, галоген и циано,

R<sup>7</sup> представляет собой водород, галоген, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил обязательно замещен галогеном, амина, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано, и

m представляет собой 0, 1, или 2.

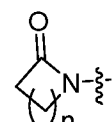
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно любой из формул (IIa-3)-(VIIa-3):

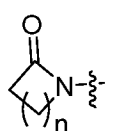




где:

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, галоген, amino,  $R^{10}NH-$

$S(=O)_2-$ ,  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^9-S(=O)-$ ,  $R^9-S-$ ,  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^9-O-$ ,  ( $n = 1, 2$  или  $3$ ), циано или  $C_1-C_4$  алкил, где  $R^9$  выбран из  $C_1-C_4$  алкила,  $C_3-C_7$  циклоалкила и 3-7-членного

гетероциклила, где  $R^9$  или  necessarily замещен  $C_1-C_4$  алкилом,  $C_1-C_4$  алкокси, -OH,  $-NHR^{10}$ , галогеном или циано, и где  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил или  $C_3-C_7$  циклоалкил, или  $R^1$ ,  $R^2$  и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

$X_1$  представляет собой O или NH,

$X_2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,

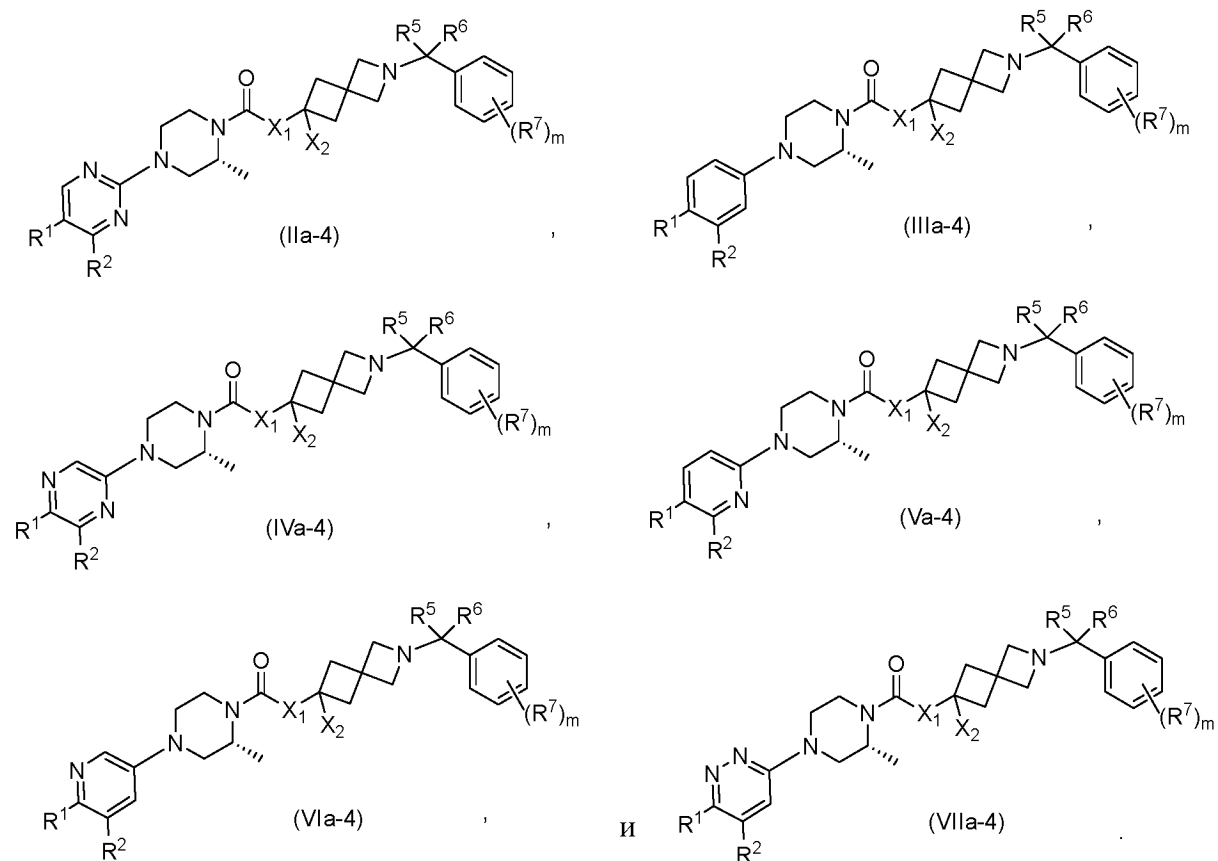
каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или  $C_1-C_4$  алкил, или  $R^5$ ,  $R^6$  и атом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_7$  циклоалкил или 3-7-членный гетероциклил, каждый необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом,  $C_1-C_4$  алкокси, -OH,  $-NHR^{10}$ , галогеном и циано,

$R^7$  представляет собой водород, галоген, или  $C_1-C_4$  алкил, где  $C_1-C_4$  алкил

необязательно замещен галогеном, amino, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано, и

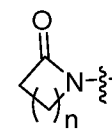
m представляет собой 0, 1, или 2.

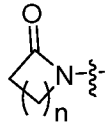
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно любой из формул (IIa-4)-(VIIa-4):



где:

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген, R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-

, amino, R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)-, R<sup>9</sup>-S-, R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>-O-,  (n = 1, 2 или 3), циано или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и 3-7-членного

гетероцикла, где R<sup>9</sup> или  necessarily замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

X<sub>1</sub> представляет собой O или NH,

X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или R<sup>5</sup>,

$R^6$  и атом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил или 3-7-членный гетероциклический, каждый необязательно замещенный  $C_1$ - $C_4$  алкилом,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $-OH$ ,  $-NHR^{10}$ , галогеном и циано,

$R^7$  представляет собой водород, галоген, или  $C_1$ - $C_4$  алкил, где  $C_1$ - $C_4$  алкил необязательно замещен галогеном, аминами,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_4$  алкокси или циано, и

$m$  представляет собой 0, 1, или 2.

### Группы $R^1$ и $R^2$ в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)

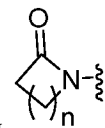
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O$ .



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $(CH_2)_n$  ( $n = 1, 2$  или  $3$ ),

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)$ , и  $R^2$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)$ , и

$R^2$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)-$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ , и  $R^2$  представляет собой водород.

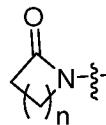
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ , и  $R^2$  представляет собой галоген.

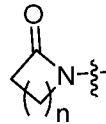
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

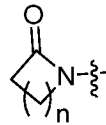
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ , и  $R^2$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ , и  $R^2$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^2$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^2$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

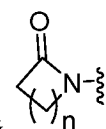
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9-S(=O)-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9-O-$ .



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_n$  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}\text{NH-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}\text{NH-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}\text{NH-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)}_2-$ , и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)-}$ , и  $R^1$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)-}$ , и  $R^1$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)-}$ , и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)(=NR}^{10})-$ , и  $R^1$  представляет собой водород.

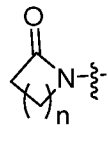
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)(=NR}^{10})-$ , и  $R^1$  представляет собой галоген.

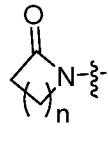
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-S(=O)(=NR}^{10})-$ , и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

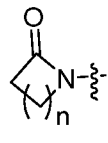
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-O-}$ , и  $R^1$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-O-}$ , и  $R^1$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9\text{-O-}$ , и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^1$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^1$  представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ), и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Понятно, что каждый из и каждый вариант осуществления в этом разделе применим к каждой из и каждой формуле (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) или (IIa-4)-(VIIa-4).

### **Группы $R^1$ , $R^2$ и $X_1$ в формуле (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)**

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,







представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH.

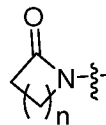
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

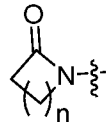
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

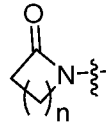
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-





представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH.

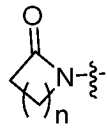
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

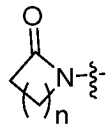
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

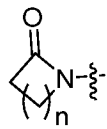
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой NH.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой NH.





$S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой  $O$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или  $-OH$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой  $O$ .

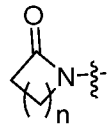
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или  $-OH$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или  $-OH$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ - $O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и  $X_1$  представляет собой  $O$ , где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n = 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой водород, и  $X_1$  представляет собой  $O$ .



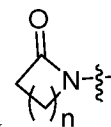




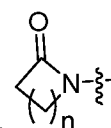


представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и X<sub>1</sub> представляет собой O, где R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

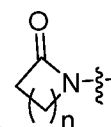
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-O-, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и X<sub>1</sub> представляет собой O, где R<sup>9</sup> представляет собой 3-7-членный гетероциклический.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой водород, и X<sub>1</sub> представляет собой O.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой галоген, и X<sub>1</sub> представляет собой O.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и X<sub>1</sub> представляет собой O.

### Группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и X<sub>1</sub> в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой NH, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой NH, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>10</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой галоген, X<sub>1</sub> представляет собой NH, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой галоген, X<sub>1</sub> представляет собой NH, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>10</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, X<sub>1</sub> представляет собой NH, и каждый из R<sup>5</sup> и



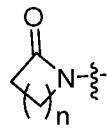


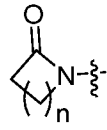


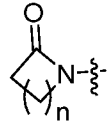
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}$ NH-





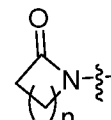




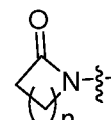
представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

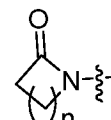
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n)$  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n)$  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n)$  (n= 1, 2 или 3),  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{10}$ NH-S(=O)<sub>2</sub>-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^{10}$  представляет собой водород.





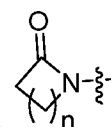


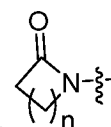
представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

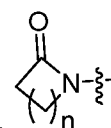
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

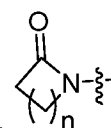
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

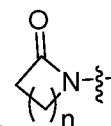
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

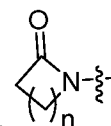


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ ,  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ ,  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ ,  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$









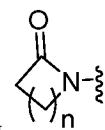
представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

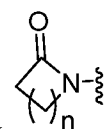
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

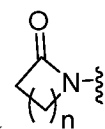
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(CH_2)_n$  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(CH_2)_n$  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(CH_2)_n$  ( $n=1, 2$  или  $3$ ),  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

**Группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $X_1$  и  $X_2$  в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)**

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -S(=O)<sub>2</sub>-







Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

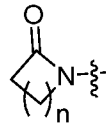
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

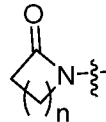
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n = 1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n = 1, 2$  или  $3$ ),  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой NH,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  ( $n = 1,$

























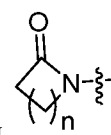




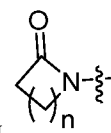
представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-O-, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

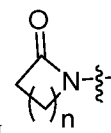
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-O-, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>9</sup> представляет собой 3-7-членный гетероцикл.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой галоген, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой (n=1, 2 или 3), R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, X<sub>1</sub> представляет собой NH, X<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой O, X<sub>2</sub> представляет собой водород, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой O, X<sub>2</sub> представляет собой водород, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>2</sup> представляет собой водород, X<sub>1</sub> представляет собой O, X<sub>2</sub> представляет собой водород, и каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой водород, где R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил.





$S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_3-C_7$  циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_3-C_7$  циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIa-1),  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой водород, и

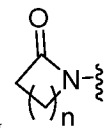
каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или  $-OH$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

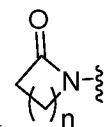
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

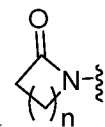
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой водород, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой  $O$ ,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ ,









Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

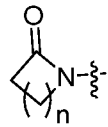
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный галогеном, циано или -ОН.

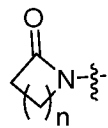
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой  (n= 1, 2 или 3),  $R^2$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой













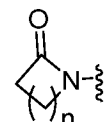




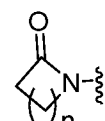


алкил.

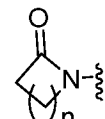
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^9$ -O-,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероциклический.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^1$  представляет собой водород,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^1$  представляет собой галоген,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(n=1, 2 \text{ или } 3)$ ,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $X_1$  представляет собой O,  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

### **Группы $R^5$ и $R^6$ в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)**

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^5$  представляет собой водород, и  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

### **Группа m в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)**

Согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой 0 в любом из приведенных выше вариантов осуществления.

Согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой 1 в любом из

приведенных выше вариантов осуществления.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  представляет собой 2 в любом из приведенных выше вариантов осуществления.

### Группа $R^7$ в формулах (Ia), (IIa-1)-(VIIa-1), (IIa-2)-(VIIa-2), (IIa-3)-(VIIa-3) и (IIa-4)-(VIIa-4)

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой водород.

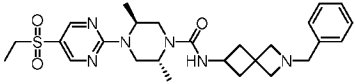
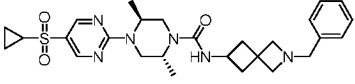
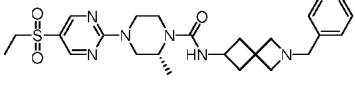
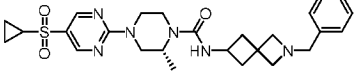
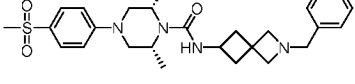
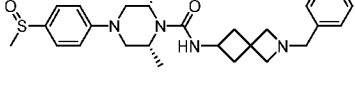
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой галоген.

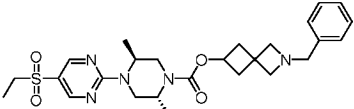
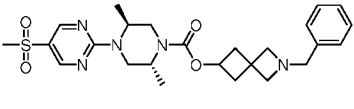
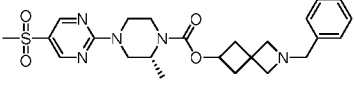
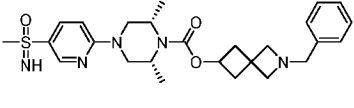
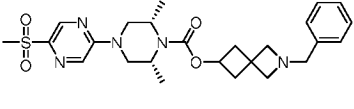
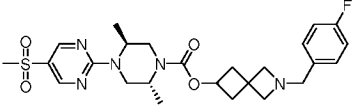
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

В Таблице А приведены определенные соединения согласно настоящему изобретению.

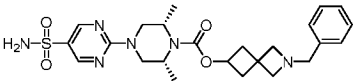
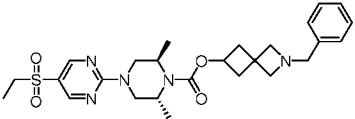
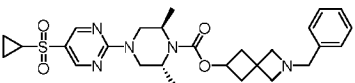
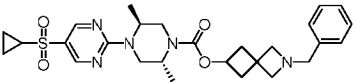
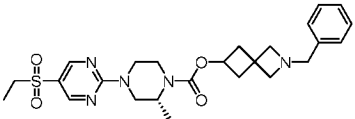
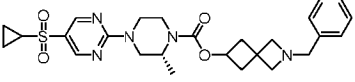
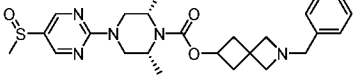
**Таблица А**

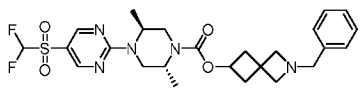
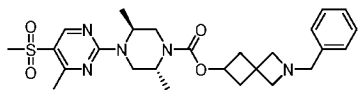
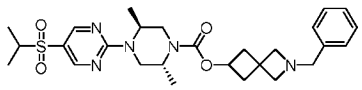
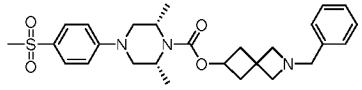
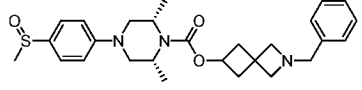
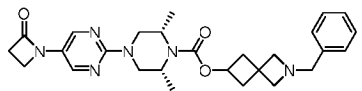
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Наблюдаемая MS
1		(2R,6S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	499,3
2		(2R,6S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	513,3
3		(2R,6S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	525,3
4		(2R,5S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксамид	499,3

5		(2R,5S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксамид	513,3
6		(2R,5S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксамид	525,3
7		(2R)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	499,3
8		(2R)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	511,3
9		(2R,6S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-(4-метансульфонилфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	497,3
10		(2R,6S)-N-{2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-4-(4-метансульфинилфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	481,3

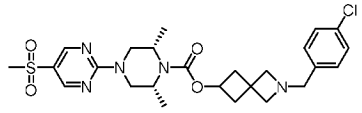
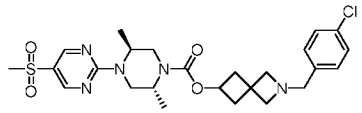
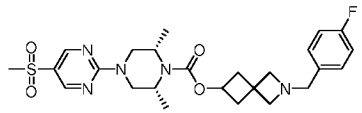
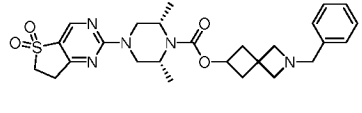
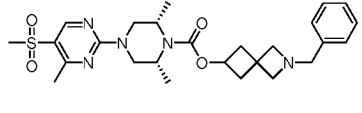
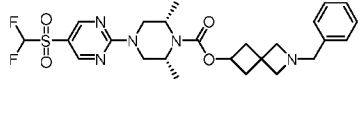
11		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
12		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	499,9
13		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	486,0
14		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5-[имино(метил)оксо-λ <sup>6</sup> -сульфанил]пиридин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	374,1
15		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиперазин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	500,3
16		2-[(4-фторфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	518,3

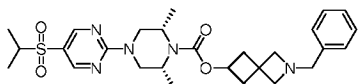
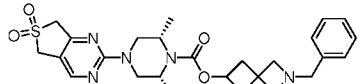
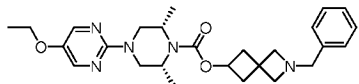
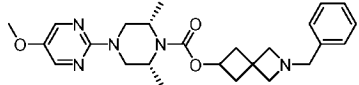
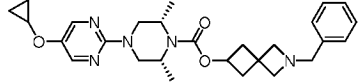
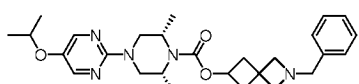
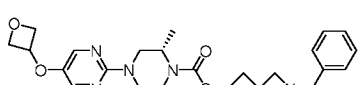


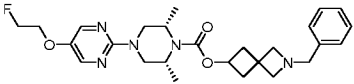
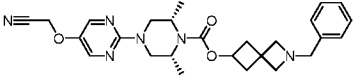
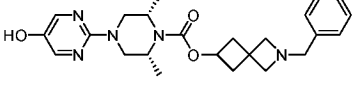
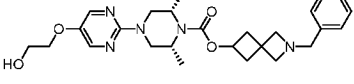
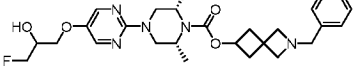
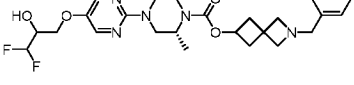
17		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-(5-сульфамоилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	501,3
18		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6R)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
19		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6R)-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	263,2
20		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	526,3
21		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	500,3
22		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R)-4-[5-(циклопропансульфонил)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	512,3
23		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфинилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	484,3

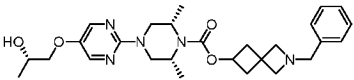
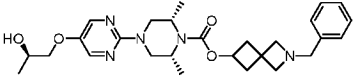
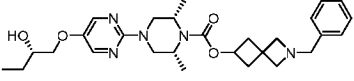
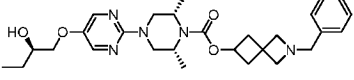
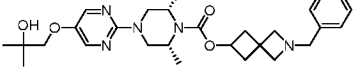
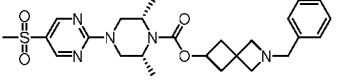
24		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-дифторметансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	536,2
25		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-метансульфонил-4-метилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
26		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-2,5-диметил-4-[5-(пропан-2-сульфонил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	528,4
27		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(4-метансульфонилфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	498,3
28		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(4-метансульфинилфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	482,3
29		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(2-оксоазетидин-1-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	491,3

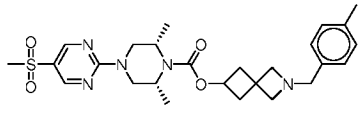
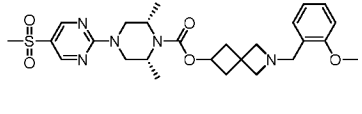
30		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	505,4
31		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	260,8
32		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
33		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	500,0
34		2-бензил-6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
35		2-бензил-6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3

36		2-[(4-хлорфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	534,2
37		2-[(4-хлорфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	534,2
38		2-[(4-фторфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	518,2
39		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5,5-диоксо-6H,7H-5λ <sup>6</sup> -тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	512,2
40		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонил-4-метилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	513,2
41		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-дифторметансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	535,2

42		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(пропан-2-сульфонил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	528,2
43		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{6,6-диоксо-5H,7H-6λ <sup>6</sup> -тиено[3,4-d]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	512,3
44		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-этоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	466,3
45		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	452,3
46		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-циклопропокси-пиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	478,4
47		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(пропан-2-илокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	480,3
48		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(оксетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	494,4

49		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(2-фторэтоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	484,37
50		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(цианометоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	477,3
51		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-гидрокси-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	438,3
52		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(2-гидроксиэтоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	504,4
53		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(3-фтор-2-гидроксипропокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,5
54		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	532,3

55		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5-[(2S)-2-гидроксипропокси]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	496,2
56		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	496,3
57		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5-[(2S)-2-гидроксибутокси]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	510,4
58		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-{5-[(2R)-2-гидроксибутокси]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	510,5
59		2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	510,4
60		2-[(4-метоксифенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	530,3

61		2-[(4-метилфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	514,3
62		2-[(2-метоксифенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	530,3

Кроме того, химические структуры согласно настоящему изобретению, например, соединения, представленные в Таблице А, охватывают все возможные стереоизомеры, все их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Охватываются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Понятно, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или несколько хиральных центров, если абсолютная стереохимия явно не указана, тогда каждый центр может независимо представлять собой (R)-конфигурацию, или (S)-конфигурацию, или их смесь. Таким образом, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, рацемической смесью, диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или стереоизомерной смесью. Получение энантиомерно чистых или энантиомерно обогащенных форм можно осуществить путем разделения рацемических смесей или путем использования энантиомерно чистых или обогащенных исходных материалов или путем стереоселективного или стереоспецифического синтеза. Стереохимические определения доступны в E.L. Eliel, S.H. Wilen & L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1994, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда соединение согласно настоящему изобретению является хиральным или иным образом включает один или несколько стереоцентров, соединение можно получить с энантиомерным избытком или диастереомерным избытком более приблизительно 75%, более приблизительно 80%, более приблизительно 85%, более приблизительно 90%, более приблизительно 95% или более приблизительно 99%.



Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример метода включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющейся органической кислоты с рацемическим соединением, содержащим основную группу. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Другие хиральные разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п. Подобным образом, фракционную перекристаллизацию с использованием хирального разделяющего основания можно использовать с рацемическим соединением, содержащим основную группу.

Разделение рацемических смесей можно также проводить элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

Согласно некоторым вариантам осуществления может быть получено соединение согласно настоящему изобретению, имеющее по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 99,9% энантиомерного избытка или энантиомерного избытка в пределах диапазона, определяемого любым из предыдущих чисел.

Кроме того, понятно, что когда соединение, описанное в настоящем документе, содержит одну или несколько двойных связей (например, C=C, C=N и т.п.) или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, подразумевается, что соединение включает как E, так и Z геометрические изомеры (например, цис или транс). Цис- и транс-геометрические изомеры описанных в настоящем документе соединений могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенной изомерной формы.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи на соседнюю двойную связь с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин, а также кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*-1,2,4-триазол, 1*H*- и 2*H*-изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически замыкаться в одну форму путем соответствующего замещения.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли можно найти вместе с другими веществами, такими как вода и растворители, например, в форме гидратов или сольватов. В твердом состоянии соединения, описанные в настоящем документе, и их соли могут существовать в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, в том числе гидратов. Соединения могут находиться в любой твердой форме, такой как кристаллическая форма, аморфная форма, сольватированная форма и т.д. и, если явно не указано иное, ссылка в описании на соединения и их соли следует понимать, как указание на любую твердую форму соединения.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в нейтральной форме, такой как форма свободной кислоты или свободного основания. Альтернативно, соединения можно использовать в форме солей присоединения кислот или оснований. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединения, имеющим кислотную или основную часть, которые не являются биологически или иным образом нежелательными для использования в фармацевтических препаратах. Во многих случаях раскрытые в настоящем документе соединения способны образовывать соли кислот и/или оснований благодаря наличию кислотного или основного фрагмента (например, амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп). Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы путем объединения соединения, имеющего основную часть, с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, которые можно использовать для получения солей, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, которые можно использовать для получения солей, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту,

гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы путем объединения соединения, имеющего кислотную часть, с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, которые можно использовать для получения солей, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, марганец, гидроксиды алюминия, карбонаты, бикарбонаты, фосфаты и т.п., особенно предпочтительными являются гидроксиды, карбонаты, бикарбонаты или фосфаты аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, которые можно использовать для получения солей, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Обычно такие соли можно получить путем взаимодействия форм свободной кислоты или основания этих соединений с по меньшей мере стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси, обычно это неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей можно найти в WO 87/05297, Johnston *et al.*, published September 11, 1987, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, и *J. Pharm. Sci.*, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Ссылка на получение и выбор фармацевтических солей согласно настоящему изобретению приведена в P. H. Stahl & C. G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их соли являются по существу выделенными. Фраза «по существу выделенный» относится к соединению, которое по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно образовалось или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями согласно настоящему изобретению. Разделение по существу может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50 мас.%, по меньшей мере приблизительно

60 мас.%, по меньшей мере приблизительно 65 мас.%, по меньшей мере приблизительно 70 мас.%, по меньшей мере приблизительно 75 мас.%, по меньшей мере приблизительно 80 мас.%, по меньшей мере приблизительно 85 мас.%, по меньшей мере приблизительно 90 мас.%, по меньшей мере приблизительно 95 мас.%, по меньшей мере приблизительно 97 мас.%, или по меньшей мере приблизительно 99 мас.% соединений согласно настоящему изобретению или их соли.

### **Полиморфы и псевдополиморфы**

Полиморфизм представляет собой способность вещества существовать в виде двух или более кристаллических фаз, которые имеют различные структуры и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Полиморфные модификации проявляют одинаковые свойства в жидком или газообразном состоянии, но они ведут себя по-другому в твердом состоянии.

Кроме того, однокомпонентные полиморфные модификации, соединения (например, лекарственные средства) могут также существовать в виде солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать соединение в качестве хозяина и молекулы растворителя или воды соответственно в качестве гостей. Аналогично, когда соединение-гость представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, результирующую форму часто называют сокристаллом. Соли, сольваты, гидраты и сокристаллы могут также проявлять полиморфизм. Кристаллические фазы, которые делят одно одинаковое соединение в качестве хозяина, но отличаются по отношению к своим гостям, могут быть отнесены к псевдополиморфным модификациям друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя кристаллизации в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворитель кристаллизации представляет собой воду, называются гидраты. Поскольку вода является составной частью атмосферы, гидраты лекарственных средств могут быть образованы довольно легко.

Например, Stahly недавно опубликовал анализ полиморфных модификаций 245 соединений, состоящих из «широкого разнообразия структурных типов», который выявил приблизительно 90% соединений, имеющих несколько твердых форм. В целом, приблизительно половина соединений были полиморфными модификациями, часто имеющими от одной до трех форм. Приблизительно одна треть соединений образовывали гидраты, и приблизительно одна треть образовывали сольваты. Данные анализа сокристаллов 64 соединений показали, что 60% образовывали сокристаллы, отличные от гидратов или сольватов. (G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026).

## Изотопы

Соединения, раскрытые и описанные в настоящем документе, позволяют атомам в каждом положении соединения независимо иметь: 1) изотопное распределение химического элемента в количествах, пропорциональных тем, которые обычно встречаются в природе, или 2) изотопное распределение в пропорциональных количествах, отличающихся от обычно встречающихся в природе, если контекст явно не требует иного. У конкретного химического элемента есть атомный номер, определяемый количеством протонов в ядре атома. Каждый атомный номер идентифицирует конкретный элемент, но не изотоп; Атом данного элемента может иметь широкий диапазон числа нейтронов. Число протонов и нейтронов в ядре является массовым числом атома, и каждый изотоп данного элемента имеет разное массовое число. Соединение, в котором один или несколько атомов имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе, обычно называют изотопно-меченным соединением. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любое изотопное распределение указанного элемента. Например, в структуре соединения можно явно указать или понимать, что атом водорода присутствует в соединении. В любом положении соединения, где может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой изотопное распределение водорода, включая, помимо прочего, протий ( $^1\text{H}$ ) и дейтерий ( $^2\text{H}$ ) в количествах, пропорциональных тем, которые обычно встречаются в природе. и в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе. Таким образом, ссылка в настоящем документе на соединение охватывает все потенциальные распределения изотопов для каждого атома, если из контекста явно не следует иное. Примеры изотопов включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода. Специалисту в данной области техники будет понятно, что любое из соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, может включать радиоактивные изотопы. Соответственно, также предусматривается использование соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, в которых один или несколько атомов имеют изотопное распределение, отличное от тех, которые обычно встречаются в природе, например, наличие  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$  в большей пропорции или  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , или  $^{14}\text{C}$  в большей пропорции, чем встречается в природе. В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода включают протий ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ). Изотопы углерода включают углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). К изотопам азота относятся азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ) и азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Изотопы кислорода включают кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17

( $^{17}\text{O}$ ) и кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ). Изотопы фтора включают фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ) и фтор-19 ( $^{19}\text{F}$ ). Изотопы фосфора включают фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), фосфор-34 ( $^{34}\text{P}$ ), фосфор-35 ( $^{35}\text{P}$ ) и фосфор-36 ( $^{36}\text{P}$ ). Изотопы серы включают серу-32 ( $^{32}\text{S}$ ), серу-33 ( $^{33}\text{S}$ ), серу-34 ( $^{34}\text{S}$ ), серу-35 ( $^{35}\text{S}$ ), серу-36 ( $^{36}\text{S}$ ) и серу-38 ( $^{38}\text{S}$ ). Изотопы хлора включают хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ) и хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ). Изотопы брома включают бром-75 ( $^{75}\text{Br}$ ), бром-76 ( $^{76}\text{Br}$ ), бром-77 ( $^{77}\text{Br}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ) и бром-82 ( $^{82}\text{Br}$ ). К изотопам йода относятся йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-124 ( $^{124}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ) и йод-135 ( $^{135}\text{I}$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы в каждом положении соединения имеют изотопное распределение для каждого химического элемента в количествах, пропорциональных тем, которые обычно встречаются в природе. Согласно некоторым вариантам осуществления атом в одном положении соединения имеет изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в количествах, пропорциональных тем, которые обычно встречаются в природе).). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы по меньшей мере в двух положениях соединения независимо имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, которые обычно встречаются в природе). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы по меньшей мере в трех положениях соединения независимо имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, которые обычно встречаются в природе). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы по меньшей мере в четырех положениях соединения независимо имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, которые обычно встречаются в природе). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы по меньшей мере в пяти положениях соединения независимо имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, обычно встречающихся в природе). Согласно некоторым вариантам осуществления атомы по меньшей мере в шести положениях соединения независимо имеют изотопное

распределение химического элемента в пропорциональных количествах, отличных от тех, которые обычно встречаются в природе (остальные атомы имеют изотопное распределение химического элемента в пропорциональных количествах, которые обычно встречаются в природе).

Определенные соединения, например, те, которые содержат радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , также полезны в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях. Изотопы трития ( $^3\text{H}$ ) и углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Соединения с изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), в пропорциональных количествах, превышающих те, которые обычно встречаются в природе, могут обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требований к дозировке. Соединения, меченные изотопами, обычно можно получить, выполняя процедуры, обычно практикуемые в химической области. Для измерения таких изотопных возмущений или обогащений легко доступны методы, такие как масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные методы, такие как радиодетекторы, используемые в сочетании с ВЭЖХ или GC.

В контексте настоящего изобретения «изотопный вариант» означает соединение, которое содержит неестественную долю изотопа у одного или нескольких атомов, составляющих такое соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая без ограничения протий ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), сера-32 ( $^{32}\text{S}$ ), сера-33 ( $^{33}\text{S}$ ), сера-34 ( $^{34}\text{S}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ), сера-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-127 ( $^{127}\text{I}$ ), йод-129 ( $^{129}\text{I}$ ) и йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивен. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая без ограничения водород ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ) и кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивен. Согласно определенным вариантам

осуществления «изотопный вариант» соединения по изобретению содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая без ограничения тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ) и кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ). Следует понимать, что в соединении, предложенном в настоящем документе, любой водород может включать, например,  $^2\text{H}$  в качестве основной изотопной формы, или любой углерод может включать, например,  $^{13}\text{C}$  в качестве основной изотопной формы, или любой азот может включать  $^{15}\text{N}$  в качестве основной изотопной формы, и любой кислород может включать, например,  $^{18}\text{O}$  в качестве основной изотопной формы. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неприродную долю дейтерия ( $^2\text{H}$ ).

Что касается соединений, представленных в настоящем документе, когда определенное атомное положение обозначено как содержащее дейтерий, или «D», или «d», подразумевается, что содержание дейтерия в этом положении существенно превышает естественное содержание дейтерия, которое около 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий, обычно имеет минимальный коэффициент изотопного обогащения, согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5%), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), при не менее 5000 (включение дейтерия 75%), не менее 5500 (включение дейтерия 82,5%), не менее 6000 (включение дейтерия 90%), не менее 6333,3 (включение дейтерия 95%), не менее 6466,7 (включение дейтерия 97%), при не менее 6600 (включение дейтерия 99%) или не менее 6633,3 (включение дейтерия 99,5%) в каждой обозначенной позиции дейтерия.

Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения применимы к соединениям согласно настоящему изобретению и хорошо известны в данной области техники. Эти синтетические методы, например, включающие уровни активности трития в целевые молекулы, состоят в следующем:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: эта процедура обычно дает продукты с высокой удельной активностью и требует галогенированных или ненасыщенных предшественников.

В. Восстановление боргидридом натрия [ $^3\text{H}$ ]: эта процедура довольно недорогая и требует предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление литий-алюминийгидридом [ $^3\text{H}$ ]: эта процедура позволяет получить продукты с почти теоретической удельной активностью. Для этого также



требуются предшественники, содержащие восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

D. Маркировка о воздействии газа трития: эта процедура включает в себя воздействие на прекурсоры, содержащие обменные протоны, газообразному тритию в присутствии подходящего катализатора.

E. N-метилирование с использованием йодистого метила [ $^3\text{H}$ ]: эту процедуру обычно используют для получения продуктов O-метила или N-метила ( $^3\text{H}$ ) путем обработки соответствующих предшественников йодидом метила ( $^3\text{H}$ ) с высокой удельной активностью. Этот метод в целом позволяет добиться более высокой удельной активности, такой как, например, около 70-90 Ки/ммоль.

Синтетические методы включения уровней активности  $^{125}\text{I}$  в целевые молекулы предусматривают:

A. Реакция Зандмейера и подобные реакции: Эта процедура превращает ариламин или гетероариламин в соль диазония, такую как соль тетрафторбората диазония, а затем в соединение, меченное  $^{125}\text{I}$ , с использованием  $\text{Na}^{125}\text{I}$ . Иллюстративная процедура была описана Zhu, G-D. и соавторами в *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Орто- $^{125}\text{I}$ иодирование фенолов. Эта процедура позволяет включить  $^{125}\text{I}$  в орто-положение фенола, как сообщает Collier, T. L. и соавторы в *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Обмен арила и гетероарилбромида с  $^{125}\text{I}$ . Этот метод обычно представляет собой двухстадийный процесс. Первой стадией является превращение арила или гетероарилбромида в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова с использованием, например, реакции, катализируемой Pd [*m.e.*  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] или через арил или гетероариллитий, в присутствии триалкилтингалогенида или гексаалкилдиолова [*например*,  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ]. Иллюстративная процедура была описана Bas, M.-D. и соавторами в *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2001, 44, S280-S282.

Радиомеченная форма соединения согласно настоящему изобретению может быть использована в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общем, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение) можно оценить на предмет его способности снижать связывание радиоактивно меченой формы соединения, раскрытого в настоящем документе, с рецептором  $\text{M}_4$ . Способность тестируемого соединения конкурировать с радиоактивно меченой формой соединения согласно настоящему изобретению за связывание с рецептором  $\text{M}_4$  коррелирует с его аффинностью связывания.

## **Нарушения, применения и способы лечения**

Соединения, раскрытые и описанные в настоящем документе, представляют собой антагонисты мускариновых рецепторов. Соответственно, соединения и соли или их полиморфы можно использовать в способах антагонизации мускаринового рецептора (например, мускаринового рецептора 4) путем контакта с рецептором. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и их соли или их полиморфы можно использовать в способах антагонизации мускаринового рецептора 4 (т.е. M<sub>4</sub>) у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления контакт происходит *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления контакт происходит *ex vivo*.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть селективными. В контексте настоящего изобретения термин «селективный» означает, что соединение оказывает антагонистическое действие на рецептор M<sub>4</sub> с большей аффинностью или эффективностью по сравнению по меньшей мере с одним другим мускариновым рецептором (например, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> и/или M<sub>5</sub>). Согласно некоторым вариантам осуществления селективность составляет по меньшей мере приблизительно 2-кратную, 3-кратную, 5-кратную, 10-кратную, 20-кратную, 50-кратную или 100-кратную по сравнению по меньшей мере с одним другим мускариновым рецептором, как измерено с помощью анализов, описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики (т.е., снижения вероятности возникновения) неврологического заболевания/нарушения или симптома, включая без ограничения синдром Туретта (TS), болезнь Альцгеймера (AD), шизофрения, деменция с тельцами Леви (LBD), когнитивные расстройства, связанные с шизофренией, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, тремор, дискинезия, избыточная дневная сонливость, дистония, хорей, дискинезия, вызванная леводопой, синдром нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебральный паралич, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), множественная системная атрофия (MSA), болезнь Хантингтона (HD) и хорей, связанная с болезнью Хантингтона. Хотя некоторые из этих заболеваний/нарушений или симптомов считаются когнитивными нарушениями (например, болезнь Альцгеймера), а другие заболевания считаются неврологическими двигательными заболеваниями/нарушениями, некоторые из них имеют как когнитивные, так и двигательные нарушения или связанные с ними состояния (например, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона).

Эффективность антагониста мускаринового рецептора, такого как антагонист M<sub>4</sub>, в отношении лечения неврологического состояния, заболевания или нарушения или

симптома, описанного в настоящем документе, специалист в области медицины и клинической практики может легко определить. Один или любая комбинация диагностических методов, подходящих для конкретного заболевания, нарушения или симптома, причем эти методы хорошо известны специалисту в данной области техники, включая физическое обследование, самостоятельную оценку пациента, оценку и мониторинг клинических симптомов, проведение аналитических тестов и способов, включая, например, клинические лабораторные тесты, физические тесты и диагностическую хирургию, могут использоваться для мониторинга состояния здоровья субъекта и эффективности антагониста. Эффекты способов лечения, описанных в настоящем документе, можно анализировать с использованием методов, известных в данной области техники, таких как сравнение симптомов пациентов, страдающих или подверженных риску определенного заболевания или нарушения, которые получали фармацевтическую композицию, содержащую антагонист, с теми пациентами, которые не получали лечение антагонистом или получали лечение плацебо.

Соединения, раскрытые в настоящем документе (и их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы), полезны для лечения или профилактики некоторых заболеваний, нарушений, состояний или симптомов. Специалисту в данной области техники понятно, что когда в настоящем документе раскрыто заболевание, нарушение или симптом, или способ лечения или профилактики, такое раскрытие охватывает вторичные медицинские применения (например, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его полиморф для применения для лечения заболевания, нарушения или симптома, применение соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или его полиморфа для лечения заболевания, нарушения или симптома и применение соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или его полиморфа для получения лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или симптома).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, (и их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы) полезны для лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, (и их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы) полезны для лечения или профилактики подтипа заболевания, нарушения или симптома. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, (и их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы) полезны для лечения или профилактики симптомов заболевания или нарушения.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики

неврологического заболевания, нарушения или симптома с помощью соединения по настоящему изобретению (и его фармацевтически приемлемых солей или полиморфов). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения неврологического заболевания, нарушения или симптома с помощью соединения согласно настоящему изобретению (и его фармацевтически приемлемых солей или полиморфов). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам профилактики неврологического заболевания, расстройства или симптома с помощью соединения согласно настоящему изобретению (и его фармацевтически приемлемых солей или полиморфов).

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению (и их фармацевтически приемлемым солям или полиморфам), которые полезны для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома. Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению (и их фармацевтически приемлемым солям или полиморфам), которые полезны для лечения неврологического заболевания, нарушения или симптома. Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению (и их фармацевтически приемлемым солям или полиморфам), которые полезны для профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома, связанного с активностью М<sub>4</sub>.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума, предусматривающим введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (М<sub>4</sub>), у индивидуума, предусматривающим введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его полиморфа, или фармацевтического продукта согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применениям соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой

соли, или его полиморфа для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применениям соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его полиморфа, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемой соли, или их полиморфу, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики организма человека или животного посредством терапии.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемой соли, или их полиморфу, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемой соли, или их полиморфу, фармацевтическим продуктам согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его кристаллической формы для лечения неврологического заболевания, нарушения или симптома у пациента.

Согласно одному аспекту настоящему изобретению относится к применению соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его кристаллической формы для получения лекарственного средства для лечения неврологического заболевания, нарушения или симптома у пациента.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома

нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой синдром Туретта (TS).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой шизофрению.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой тремор. Согласно другим вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой паркинсоновский тремор.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой паркинсонизм. Согласно другим вариантам осуществления паркинсонизм, индуцированный лекарственными средствами. Согласно другим вариантам осуществления один или несколько симптомов паркинсонизма выбраны из тремора, брадикинезии, ригидности и постуральной нестабильности.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой болезнь Паркинсона (PD).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой деменцию с тельцами Леви (LBD).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой дискинезию, вызванную леводопой.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой болезнь Хантингтона (HD).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой избыточную дневную сонливость.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой дистонию. Согласно некоторым вариантам осуществления дистония представляет собой генерализованную дистонию. Согласно некоторым другим вариантам осуществления генерализованная дистония представляет собой дистонию Оппенгейма или дистонию DYT1. Согласно некоторым другим вариантам осуществления генерализованная дистония представляет собой генерализованную дистонию, не связанную с DYT1. Согласно некоторым вариантам осуществления дистония

представляет собой фокальную дистонию. Согласно некоторым вариантам осуществления дистония вызвана инфекциями. Согласно некоторым вариантам осуществления дистония вызвана родовой травмой. Согласно другому варианту осуществления родовая травма представляет собой церебральный паралич.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой дискинезии.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой когнитивные расстройства, связанные с шизофренией.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой хорею.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой хорею, связанную с болезнью Хантингтона (HD).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой церебральный паралич.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой синдром нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое заболевание, нарушение или симптом представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

В контексте настоящего изобретения термин «субъект» относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно человека. В контексте клинического исследования, скрининга или эксперимента по активности субъектом может быть здоровый доброволец или здоровый участник без основного нарушения или состояния, опосредованного M<sub>4</sub>, или доброволец или участник, у которого диагностировано нарушение или состояние, требующее медицинского лечения по назначению врача. Вне контекста клинического исследования субъект, находящийся под наблюдением медицинского работника, которому поставлен диагноз нарушения или состояния, обычно описывается как пациент.

Термин «педиатрический субъект» относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» можно далее разделить на различные субпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни), младенцы (от 1 месяца до двух лет), дети (от двух лет до 12 лет); и подростки

(от 12 лет до 21 года (до двадцати двух лет, но не включая)), см., например, Berhman *et al.*, *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, Rudolph *et al.*, *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, и Avery *et al.*, *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

В контексте настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к медицинскому лечению заболевания, нарушения или состояния субъекта (*например*, пациента) (см., например, Stedman's Medical Dictionary). В общем, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают антагонист M<sub>4</sub> в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической пользы. Термин «лечить» или «лечение» включает замедление, замедление, уменьшение или обращение вспять заболевания, нарушения или нежелательного физиологического изменения или симптома, связанного с заболеванием или расстройством. Термин «лечить» или «лечение» также включает предотвращение, задержку или замедление распространения или тяжести такого заболевания, нарушения или симптома. Как обсуждалось в настоящем документе, эффективность лечения одним или несколькими антагонистами M<sub>4</sub> может включать полезные или желаемые клинические результаты, которые включают без ограничения ослабление, уменьшение или облегчение симптомов, которые являются результатом или связаны с заболеванием или нарушением, подлежащими лечению, уменьшение возникновения симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, подлежащими лечению, улучшение качества жизни, более длительный статус отсутствия заболеваний (т.е. снижение вероятности или склонности к тому, что у субъекта будут проявляться симптомы, на основании которых ставится диагноз заболевания или нарушения), уменьшение степени заболевания или нарушения, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания или нарушения, задержку или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение или паллиативность заболевания или нарушения, и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или невыявляемую, и/или общую выживаемость.

Термины «лечить» и «лечение» также могут означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если субъект не получал лечения. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают тех, у кого уже есть заболевание или нарушение, а также субъектов, склонных к развитию заболевания или нарушения или находящихся под угрозой развития, а также субъектов, у которых заболевание, состояние, нарушение или симптом необходимо предотвратить (т.е., уменьшение вероятности возникновения или рецидива заболевания или нарушения).

В контексте настоящего изобретения термин «профилактика», используемый в настоящем документе, означает предотвращение возникновения, рецидива или



распространения, полностью или частично, заболевания или состояния, как описано в настоящем документе, или его симптома.

Термин «введение» или «вводить» относится к способу введения дозы соединения или фармацевтического состава позвоночному или беспозвоночному, включая млекопитающее, птицу, рыбу или амфибию. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, компонентов фармацевтического состава, сайта заболевания и тяжести заболевания.

В контексте настоящего изобретения «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или количество фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, которое достаточно для достижения желаемого эффекта и может варьироваться в зависимости от природы и тяжести заболевания, а также эффективности соединения. Терапевтический эффект представляет собой облегчение в некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания и может включать излечение заболевания. «Излечение» означает устранение симптомов активного заболевания. Однако некоторые долгосрочные или необратимые последствия заболевания могут существовать даже после достижения излечения (например, обширное повреждение тканей).

### **Фармацевтические композиции, составы и лекарственные формы**

Настоящее изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим любое из соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых и описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (Ia), включая конкретные соединения, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемые соли, и вспомогательное вещество, такое как фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в способах лечения заболеваний или нарушений, опосредованных M<sub>4</sub>, таких как неврологические заболевания или нарушения. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой физиологически и фармацевтически подходящее нетоксичное и неактивное вещество или ингредиент, не препятствующие активности лекарственного вещества, вспомогательное вещество также может называться носителем. Описанные в настоящем документе способы составления и вспомогательные вещества являются иллюстративными и никоим образом не являются ограничивающими. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties u Safety*,

5th Ed., 2006 и в *Remington: The Science u Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Иллюстративные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают стерильный физиологический раствор и физиологический раствор с фосфатным буфером при физиологическом значении pH. В фармацевтическую композицию могут быть включены консерванты, стабилизаторы, красители, буферы и т.п. Кроме того, также могут быть использованы антиоксиданты и суспендирующие агенты.

Для композиций, составленных в виде жидких растворов, приемлемые носители и/или разбавители включают физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно быть включены антиоксиданты, буферы, бактериостаты и другие распространенные добавки. Композиции также могут быть составлены в виде пилюль, капсул, гранул или таблеток, которые содержат, помимо антагониста M<sub>4</sub>, разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные вещества, связующие и смазывающие вещества. Кроме того, специалист в данной области может составить состав антагониста M<sub>4</sub> подходящим образом и в соответствии с общепринятой практикой, такой как описанная в *Remington*, см. выше.

Способы введения включают системное введение описанного в настоящем документе антагониста M<sub>4</sub> предпочтительно в форме фармацевтической композиции, как описано выше. В настоящем документе системное введение включает пероральный и парентеральный способы введения. Для перорального введения подходящие фармацевтические композиции включают порошки, гранулы, пилюли, таблетки и капсулы, а также жидкости, сиропы, суспензии и эмульсии. Эти композиции могут также включать ароматизаторы, консерванты, суспендирующие, загустители и эмульгаторы и другие фармацевтически приемлемые добавки. Для парентерального введения соединения согласно настоящему изобретению (или их фармацевтически приемлемые соли) могут быть составлены в водных растворах для инъекций, которые могут содержать, помимо антагониста M<sub>4</sub>, буферы, антиоксиданты, бактериостатики и другие добавки, обычно используемые в таких растворах.

Фармацевтические препараты для перорального введения можно получить любым подходящим способом, обычно путем равномерного смешивания соединения (соединений) с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и с тем и другим, в необходимых пропорциях, а затем, при необходимости, обработки смеси после добавления подходящих вспомогательных веществ, при необходимости, придавая полученной смеси желаемую форму с получением ядер таблеток или драже.

Обычные вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, наполнители, адьюванты, носители, приемлемые смачивающие агенты, смазки для таблеток и

дизинтеграторы, можно использовать в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в виде растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, пероральные препараты могут быть в форме сухого порошка, который перед применением можно развести водой или другим подходящим жидким носителем. К жидким препаратам могут быть добавлены дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные носители (включая пищевые масла), консерванты, ароматизаторы и красители. Парентеральные лекарственные формы можно получить путем растворения соединения согласно настоящему изобретению в подходящем жидком носителе и стерилизации раствора фильтрованием перед лиофилизацией или простого заполнения и запечатывания соответствующего флакона или ампулы.

В контексте настоящего изобретения термин «лекарственное вещество», определенный в контексте «фармацевтической композиции», относится к компоненту фармацевтической композиции, такому как любое из соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, который обеспечивает первичный фармакологический эффект, в отличие от «неактивного ингредиента», который обычно считается не обеспечивающим терапевтическую пользу.

В контексте настоящего изобретения термин «вспомогательное вещество» относится к веществу, которое добавляют в композицию для придания композиции без ограничения объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтегрирующей способности и т.д. «Разбавитель» представляет собой тип вспомогательного вещества и относится к ингредиенту фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель можно применять для увеличения объема сильнодействующего лекарственного средства, масса которого слишком мала для производства и/или введения. Это также может быть жидкость для растворения лекарственного средства, вводимого путем инъекции, проглатывания или ингаляции. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой физиологически и фармацевтически подходящее нетоксичное и неактивное вещество или ингредиент, не препятствующие активности лекарственного вещества. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties u Safety*, 5th Ed., 2006 и в Remington: *The Science u Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). В фармацевтическую композицию могут быть включены консерванты, стабилизаторы, красители, буферы и т.п.

Кроме того, также могут быть использованы антиоксиданты и суспендирующие агенты. Для композиций, составленных в виде жидких растворов, приемлемые носители и/или разбавители включают физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно включать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и другие распространенные добавки. Согласно некоторым вариантам осуществления разбавители могут представлять собой забуференный водный раствор, такой как без ограничения забуференный фосфатом физиологический раствор. Композиции также могут быть составлены в виде капсул, гранул или таблеток, которые содержат, помимо соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе, разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные вещества, связующие и смазочные материалы. Кроме того, специалист в данной области техники может составить состав соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе, подходящим способом и в соответствии с общепринятыми практиками, такими как те, что раскрыты в Remington, выше.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтической композиции, предусматривающим стадию смешивания соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

При получении фармацевтических композиций, содержащих соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, лекарственное вещество обычно смешивают (т.е. примешивают) со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, пакетика, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как среда, носитель или среда для лекарственного вещества. Так, композиции могут быть в форме таблеток, порошков, пастилок, пакетиков, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом или жидком виде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитории, стерильных растворов для инъекций и стерильных фасованных порошков.

Для получения фармацевтических композиций в твердой форме, такой как порошки, таблетки, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы, вспомогательным веществом может быть одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазочные вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, таблетки, дезинтегрирующие агенты или инкапсулирующий материал. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для перевода незадолго до применения в препараты в жидкой форме для

перорального введения. К таким жидким формам относятся растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, помимо лекарственного вещества, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Для получения суппозиториев сначала плавят легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или какао-масла, и в нем гомогенно диспергируют лекарственное вещество, например, путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь разливают в формы подходящего размера, дают остыть и тем самым затвердеть.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих помимо лекарственного вещества такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие.

К препаратам в жидкой форме относятся растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Например, жидкие препараты для парентеральных инъекций могут быть получены в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Препараты для инъекций, например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, могут быть получены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при получении инъекционных препаратов.

Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты состава, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть в форме порошка, полученного путем асептического выделения стерильного твердого вещества или лиофилизации из раствора, для разведения подходящим носителем, например, стерильной апирогенной водой, перед применением.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде водного раствора, водно-спиртового раствора, твердой суспензии, эмульсии, липосомальной суспензии или лиофилизированного порошка для восстановления. Такие фармацевтические композиции можно вводить непосредственно или в виде смеси для дальнейшего разведения/восстановления. Способ введения включает внутривенное болюсное введение, внутривенную инфузию, ирригацию и инстилляцию. Подходящие растворители включают воду, спирты, ПЭГ, пропиленгликоль и липиды, регулирование значения pH с помощью кислоты, например, HCl или лимонной кислоты, можно использовать для увеличения растворимости, и полученные композиции подвергают подходящим процедурам стерилизации, известным в данной области техники, таким как асептическая фильтрация. Согласно некоторым вариантам осуществления значение pH водного раствора составляет от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,0. Согласно некоторым вариантам осуществления значение pH водного раствора составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5.

Водные составы, подходящие для перорального применения, можно приготовить путем растворения или суспендирования лекарственного вещества в воде и добавления при необходимости подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного лекарственного вещества в воде с вязким веществом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Для местного применения в эпидермисе соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в виде гелей, мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря. Кроме того, составы, подходящие для местного применения в полости рта, включают пастилки, содержащие лекарственное вещество на ароматизированной основе, обычно сахарозе и акации или трагаканте, пастилки, содержащие лекарственное вещество на инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик, и жидкости для полоскания рта, содержащие лекарственное вещество в подходящем жидком носителе. Например, мази и кремы могут быть изготовлены на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразователей. Лосьоны могут быть составлены на водной или масляной основе и обычно также содержат один или несколько эмульгаторов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей. Согласно некоторым вариантам осуществления составы для местного применения могут содержать один или несколько традиционных носителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Несущие композиции кремов могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить с использованием изопропилового спирта и воды в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п.

Растворы или суспензии можно наносить непосредственно в полость носа обычными способами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея. Составы могут быть предоставлены в форме одной или нескольких доз. В последнем случае с помощью капельницы или пипетки это может быть достигнуто путем введения пациентом соответствующего заранее определенного объема раствора или суспензии. В случае распыления это может быть достигнуто, например, с помощью дозирующего распылительного насоса.

Введение в дыхательные пути также может быть достигнуто посредством аэрозольной композиции, поставляемой в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или содержащие их фармацевтические композиции вводят в виде аэрозолей, например, в виде назальных аэрозолей или путем ингаляции, это можно осуществлять, например, с использованием спрея, небулайзера, насоса, небулайзера, ингаляционного аппарата, дозированного ингалятора или ингалятора сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений согласно настоящему изобретению (или их фармацевтически приемлемых солей) в виде аэрозоля можно получить способами, хорошо известными специалистам в данной области. Для их получения, например, можно использовать растворы или дисперсии соединений согласно настоящему изобретению (или их фармацевтически приемлемых солей) в воде, водно-спиртовых смесях или подходящих солевых растворах с использованием обычных добавок, например бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для увеличения биодоступности, солюбилизаторов, диспергаторов и т.п., и при необходимости обычных пропеллентов, например, включая диоксид углерода, CFC, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторэтан и тому подобное. Аэрозоль также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу препарата можно контролировать путем установки дозирующего клапана.

Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть предоставлена в форме

сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Удобно, чтобы порошок-носитель образовывал гель в полости носа. Порошкообразная композиция может быть представлена в виде единичной дозы, например, в капсулах или картриджах, например, желатина или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить посредством композиции с быстрым растворением или медленным высвобождением, где композиция включает биоразлагаемый носитель с быстрым растворением или медленным высвобождением (такой как полимерный носитель и тому подобное). Носители с быстрым растворением или медленным высвобождением хорошо известны в данной области техники и используются для образования комплексов, которые захватывают в себя соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и либо быстро, либо медленно разлагаются/растворяются в подходящей среде (например, водной, кислотной, основной и т.д.).

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в единичных дозированных формах. В такой форме препарат подразделяется на разовые дозы, содержащие соответствующие количества лекарственного вещества. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или пастилку сама по себе, или она может представлять собой подходящее количество любого из них в упакованной форме.

Предпочтительными композициями являются таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения.

Композиции могут быть составлены в виде единичной дозированной формы, причем каждая доза содержит лекарственное вещество или эквивалентную массу лекарственного вещества. Термин «единичные дозированные формы» относится к физически дискретным единицам состава, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество лекарственного вещества, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим вспомогательным веществом, как описано в настоящем документе.



Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены так, чтобы обеспечить немедленное и/или замедленное высвобождение (также называемое пролонгированным высвобождением, замедленным высвобождением, контролируемым высвобождением или медленным высвобождением) лекарственного вещества после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Например, таблетки, включающие соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть покрыты оболочкой или могут быть составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка может содержать внутреннюю дозу и внешний компонент дозы, причем последний имеет форму оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который препятствует распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти в двенадцатиперстную кишку в неизмененном виде или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, включающие лекарственное вещество, которые могут быть включены для перорального введения или путем инъекции, включают водные растворы, сиропы с соответствующим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло и подобные вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно стерилизовать обычными методами стерилизации или можно стерильно фильтровать. Водные растворы можно упаковывать для использования в чистом виде или лиофилизировать, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем. Значение pH препаратов соединения обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеуказанных наполнителей может привести к образованию фармацевтически приемлемых солей.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие наполнители, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции вводят пероральным или назально-дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием

инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство можно прикрепить к маске на лицо или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют состав подходящим образом.

Композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, который может содержать одну или несколько разовых лекарственных форм, содержащих лекарственное вещество. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозирующее устройство также могут сопровождаться уведомлением, прикрепленным к контейнеру, по форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, и это уведомление отражает одобрение органом формы лекарственного средства для человека или ветеринарного применения. Таким уведомлением, например, может быть маркировка рецептурных лекарственных средств, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, или вкладыш с одобренным продуктом. Композиции, которые могут включать соединение, описанное в настоящем документе, в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть получены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

В контексте настоящего изобретения термин «доза» или «дозировка» относится к измеренному количеству лекарственного вещества, которое пациент должен принять за один раз. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда лекарственное вещество не является свободным основанием или свободной кислотой, его количество представляет собой молярный эквивалент соответствующего количества свободного основания или свободной кислоты.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, лекарственное вещество можно смешать с наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь компонентов. Когда эти предварительные композиции называются гомогенными, лекарственное вещество обычно диспергировано равномерно по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки и капсулы.

Настоящее изобретение также относится к наборам со стандартными дозами одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, обычно в пероральных

или инъекционных дозах. Такие наборы могут включать контейнер, содержащий единичную дозу, информационный вкладыш в упаковку, описывающий применение и сопутствующие преимущества лекарственных средств при лечении представляющего интерес патологического состояния, и, необязательно, приспособление или устройство для доставки композиции.

#### **Схема введения доз/количество**

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть эффективны в широком диапазоне доз и обычно вводятся в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение, возраст и т.д. вес и реакцию отдельного субъекта, тяжесть симптомов субъекта и т.п.

Количество соединения или композиции, вводимой субъекту, также будет варьироваться в зависимости от того, что подлежит введению, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния субъекта, способа введения и т.п. При терапевтических применениях композиции можно вводить субъекту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного купирования симптоматики и/или патологии заболевания и его осложнений. Терапевтически эффективные дозы будут зависеть от заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние субъекта и т.п.

Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы времени, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Сама субдоза может быть дополнительно разделена, например, на ряд отдельных, свободно расположенных введений. Суточная доза может быть разделена, особенно если вводятся относительно большие количества, когда это считается целесообразным, на несколько приемов, например, на две, три или четыре части. При необходимости, в зависимости от индивидуального поведения, может возникнуть необходимость отклониться от указанной суточной дозы в большую или меньшую сторону.

Специалистам в данной области техники очевидно, что лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать в качестве лекарственного вещества либо соединение, описанное в настоящем документе, либо его фармацевтически

приемлемую соль, сольват или гидрат. Иллюстративные процедуры получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо упомянутых в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, стр. 202-209 в K.J. Guillory, «Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates и Amorphous Solids,» в: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соответственно, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам введения гидратов и сольватов описанных в настоящем документе соединений и/или их фармацевтически приемлемых солей, которые можно выделить и охарактеризовать способами, известными в данной области техники, такими как термогравиметрический анализ (TGA), TGA-масс-спектрометрия, TGA-инфракрасная спектроскопия, порошковая рентгеновская дифракция (PXRD), титрование по Карлу Фишеру, рентгеновская дифракция высокого разрешения и т.п.

### **Примеры**

#### **Синтез соединений согласно настоящему изобретению**

Подробные способы синтеза соединений описаны в примерах, представленных в настоящем документе. Специалист в области химии может получить соединение формулы (**Ia**) и родственных ей формул, включая конкретные соединения, описанные в настоящем документе, с помощью этих способов, или аналогичных способов или других способов, практикуемых специалистом в данной области техники. В общем, исходные компоненты представляют собой коммерчески доступные химические вещества и могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены в соответствии со способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных химических веществ и/или соединений, описанных в химической литературе. Соединения, описанные в настоящем документе выше и ниже, названы в соответствии с MarvinSketch 18.24.0 или ChemDraw Professional 18.2.0.48. В некоторых случаях, когда используют общие названия, понятно, что эти общие названия будут понятны специалистами в данной области техники.

В общем, соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, могут быть получены в соответствии со способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных химических веществ и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химические вещества» можно получить из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI,

including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Определенные промежуточные соединения коммерчески доступны или могут быть получены способами, представленными в настоящем документе, примеры включают 2,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрил, 3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрил, 1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин, 2-(пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил, 1-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол, трет-бутил-N-{2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}карбамат, трет-бутил-((2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)карбамат и трет-бутил-6-(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Способы, известные специалисту в данной области техники, можно найти в различных справочниках и базах данных. Подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, полезных при получении соединений согласно настоящему изобретению, или приведены ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, *Synthetic Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, S. R. Sandler *et al.*, *Organic Functional Group Preparations*, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983, H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972, T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, полезных при получении соединений согласно настоящему изобретению, или приведены ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. *Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials*, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5, Hoffman, R.V. *Organic Chemistry, An Intermediate Text* (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5, Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, March,

J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2, Otera, J. (editor) *Modern Carbonyl Chemistry*, (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1, Patai, S., *Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups*, (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9, Quin, L.D. *et al. A Guide to Organophosphorus Chemistry*, (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8, Solomons, T. W. G. *Organic Chemistry*, 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, Stowell, J.C., *Intermediate Organic Chemistry*, 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2, *Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia*, (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах, *Organic Reactions*, (1942-2019) John Wiley & Sons, в 95 томах, и *Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, в томах в печатном виде (86) и электронных томах (26).

Специфические и аналогичные реагенты можно также идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, полученных посредством Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в размещенных в сети интернет базах данных (American Chemical Society, Washington, D.C., можно связаться для получения более подробных сведений). Химические вещества, которые известны, но не коммерчески доступны в каталогах, могут быть получены на специализированных предприятиях химического синтеза в соответствии с известными способами, при этом многие из стандартных компаний-поставщиков химических веществ (*например*, перечисленных выше) предоставляют услуги индивидуального синтеза.

### Определенные аббревиатуры

Описание включает множество аббревиатур, значения которых приведены в следующей таблице:

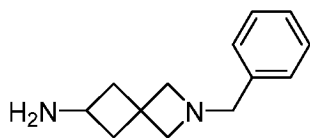
Аббревиатура	Определение
ACN или CH <sub>3</sub> CN	Ацетонитрил
BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
EtOAc	этилацетат
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан или метиленхлорид

Аббревиатура	Определение
de	диастереомерный избыток
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub>
ee	энантиомерный избыток
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
мин	минута (минуты)
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	палладий-тетраakis(трифенилфосфин)
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

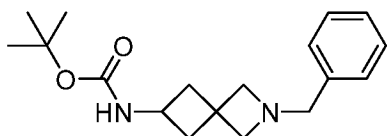
Следующие примеры включены для иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалисты в данной области техники должны в свете настоящего описания понимать, что многие изменения могут быть сделаны в конкретных раскрытых вариантах осуществления и при этом получить аналогичный или подобный результат, не отступая от сущности и объема раскрытия.

Аналитический анализ ВЭЖХ проводили на системе LC-MS с УФ-детектором (Dionex™ UVD 170u UV/VIS Detector), матричным детектором Corona (Thermo™ Veo™ RS) и масс-спектрометром (Dionex MSQ Plus™). Очистки посредством обращенофазовой препаративной ВЭЖХ проводили на системе LCMS на колонке C18 Kinetix 5 мкм 100 Å 150x21,2 мм от Phenomenex с применением градиента ACN/вода, содержащего 0,05% TFA. Все конечные соединения анализировали с помощью аналитической ВЭЖХ и контролировали чистоту пиков при 210, 254 и 280 нМ. <sup>1</sup>H регистрировали в подходящем растворителе ЯМР, таком как ДМСО-*d*<sub>6</sub>, на спектрометре Bruker 400 МГц, оснащенный широкополосным ЯМР-зондом. Химические сигналы <sup>1</sup>H приведены в частях на миллион (ppm), и в качестве эталона использовали сигнал остаточного растворителя. Химические сдвиги выражены в ppm ( $\delta$ ), а константы связи (*J*) указаны в герцах (Гц). Реакции проводили в атмосфере сухого азота, если не указано иное.

**Пример 1. Получение промежуточного соединения 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амина**

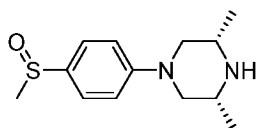


К раствору *трет*-бутил-*N*-{2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}карбамата (2,5 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорэтано (100 мл) добавляли бензальдегид (1,8 мл, 17,7 ммоль, 1,5 экв.), а затем триацетоксиборгидрид натрия (7,5 г, 35,4 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию бережно разбавляли и перемешивали с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  до прекращения выделения газа. Водную смесь экстрагировали с DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали с удалением твердого вещества и концентрировали в вакууме. Колонку с силикагелем (80 г) загружали с применением DCM и прогоняли с повышающимся градиентом MeOH (0-15%) в DCM за 25 мин с получением Вос-защищенного промежуточного соединения:



Выделенное Вос-защищенное промежуточное соединение повторно растворяли в DCM (35 мл), обрабатывали с TFA (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Дополнительную TFA (2,5 мл) добавляли и смесь перемешивали до завершения. Реакцию бережно гасили с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , довели до  $\text{pH} > 10$  с 2М NaOH и экстрагировали с 5:1 DCM:2-пропанолом. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали с удалением твердого вещества и концентрировали в вакууме с получением 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амина (2,3 г, 11,4 ммоль, 97% за 2 стадии) в виде жидкости желтого цвета.

**Пример 2. Получение (3R,5S)-1-(4-метансульфинилфенил)-3,5-диметилпиперазина**

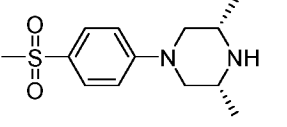


К раствору (2R,6S)-2,6-диметилпиперазина (0,30 г, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-4-метансульфинилбензола (0,58 г, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси дегазированного толуола/трет-бутанола (5:1, 12 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (0,76 г, 7,9 ммоль, 3,0 экв.), а затем

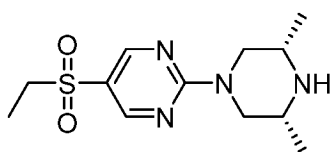


диацетат палладия (0,059 г, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) и XPhos (0,063 г, 0,13 ммоль, 0,050 экв.). Полученную смесь нагревали до 110 °С в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали, разбавляли с EtOAc, пропускали через слой celite® и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колонки с силикагелем (40 г) с применением DCM и элюировали с повышающимся градиентом метанола (0-50%) в DCM за 20 мин. Выделенное вещество растворяли диэтиловым простым эфиром (2 мл) и обрабатывали раствором 2M HCl в диэтиловом простом эфире (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию фильтровали и промывали диэтиловым простым эфиром с получением гидрохлоридной соли (3R,5S)-1-(4-метансульфинилфенил)-3,5-диметилпиперазина (0,20 г, 0,69 ммоль, 26% за две стадии), выделенной в виде твердого вещества белого цвета.

Другие промежуточные соединения, полезные для получения соединений согласно настоящему изобретению, были получены с использованием практически тех же процедур, что описаны выше, включая:

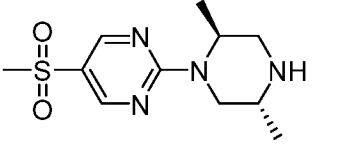
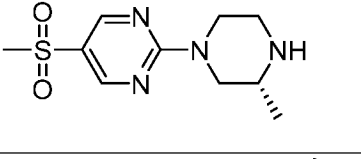
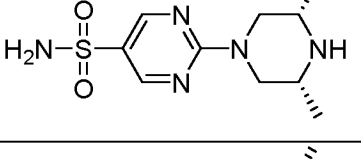
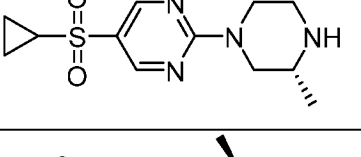
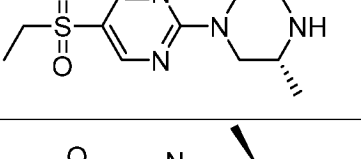
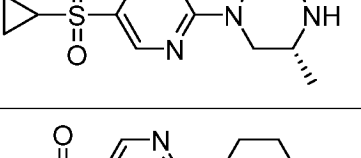
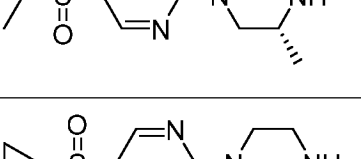
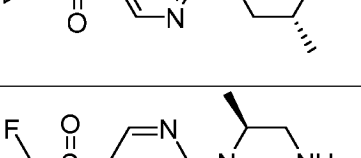
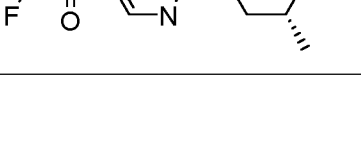
Химическая структура	Химическое название
	(3S,5R)-3,5-диметил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперазин

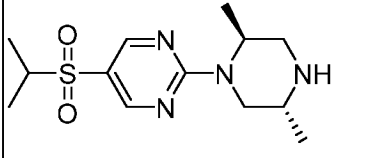
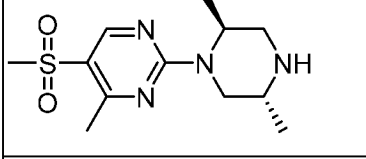
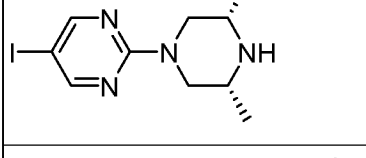
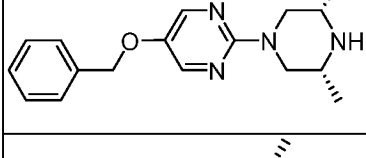
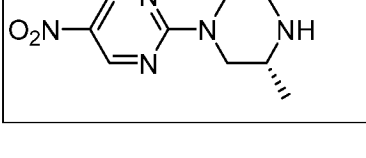
**Пример 3. Получение 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидина**



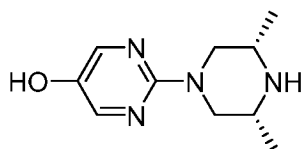
К твердой смеси трет-бутил-(2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-5-(этансульфонил)пиримидина (0,29 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) добавляли сухой ACN (7 мл), а затем TEA (0,78 мл, 5,6 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию фильтровали с удалением гидрохлорида TEA и концентрировали в вакууме. Остаток затем повторно растворяли в 1,4-диоксанах (4 мл), обрабатывали с 4 N HCl в 1,4-диоксанах (4 мл), и перемешивали всю ночь. Смесь разбавляли диэтиловым простым эфиром, и полученные твердые вещества собирали посредством вакуумной фильтрации с получением 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидин гидрохлорида (0,44 г, 96% выход за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета.

Другие промежуточные соединения, полезные для получения соединений согласно настоящему изобретению, были получены с использованием практически тех же процедур, что описаны выше, включая:

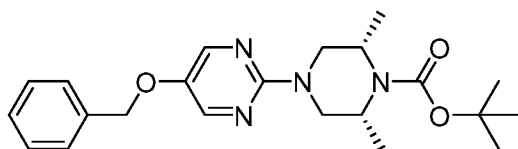
Химическая структура	Химическое название
	2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонилпиримидин
	5-метансульфонил-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин
	2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-сульфонамид
	5-(циклопропансульфонил)-2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин
	2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидин
	5-(циклопропансульфонил)-2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин
	5-(этансульфонил)-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин
	5-(циклопропансульфонил)-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин
	5-дифторметансульфонил-2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин

Химическая структура	Химическое название
	2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(пропан-2-сульфонил)пиримидин
	2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонил-4-метилпиримидин
	2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-йодпиримидин
	5-(бензилокси)-2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин
	2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-нитропиримидин

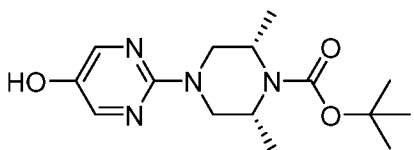
#### Пример 4. Получение 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-ола



К твердой смеси трет-бутил-(2*R*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,7 г, 13 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(бензилокси)-2-хлорпиримидина (2,8 г, 13 ммоль, 1,0 экв.) добавляли сухой DMF (63 мл), а затем TEA (3,5 мл, 25 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь нагревали при 120 °С в течение 4 дней. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (120 г), прогоняемой при повышающемся градиенте этилацетата (0-80%) в гексанах за 20 мин, с получением трет-бутил-(2*R*,6*S*)-4-[5-(бензилокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,0 ммоль, 31% выход) в виде твердого вещества белого цвета:

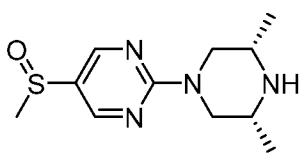


В колбу, объемом 100 мл, продутую азотом, добавляли влажный 10% Pd/C (0,43 г, 0,40 ммоль, 0,10 экв.), а затем замещенный пиперазин (1,6 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) во влажном THF (20 мл). В реакцию затем загружали газообразный водород и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит в атмосфере азота. Органические вещества концентрировали в вакууме, и вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (80 г), прогоняемой при повышающемся градиенте этилацетата (0-100%) в гексанах за 15 мин, с получением трет-бутил-(2*R*,6*S*)-4-(5-гидроксиимидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,9 ммоль, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета:

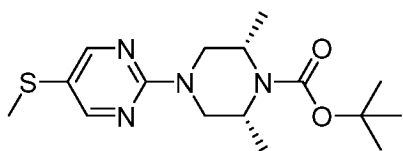


Вос-защищенное промежуточное соединение (0,16 г, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксанах (3 мл), обрабатывали с 4 Н HCl в 1,4-диоксанах (3 мл) и нагревали при 40 °С в течение 1 часа. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым простым эфиром, и полученные твердые вещества собирали посредством вакуумной фильтрации с получением 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]имидин-5-ол гидрохлорида (0,12 г, 0,49 ммоль, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

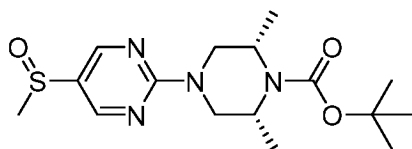
#### Пример 5. Получение 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфинилпиримидина



В раствор, содержащий трет-бутил-(2*R*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,50 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-5-(метилсульфанил)пиримидин (0,37 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), добавляли сухой ACN (11 мл), а затем TEA (1,3 мл, 9,2 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию фильтровали с удалением гидрохлорида TEA и концентрировали в вакууме. Вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (24 г), прогоняемой при повышающемся градиенте этилацетата (0-50%) в гексанах за 15 мин, с получением трет-бутил-(2*R*,6*S*)-2,6-диметил-4-[5-(метилсульфанил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,34 г, 1,0 ммоль, 43% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

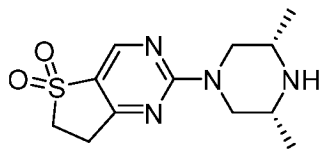


К раствору промежуточного соединения замещенного пиперазина (0,34 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (1 мл) при 0 °С добавляли 3-хлорбензол-1-карбопероксоевую кислоту (0,22 г, 1,3 ммоль, 1,3 экв.) по частям. После завершения реакцию гасили насыщенным карбонатом натрия и органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (40 г), прогоняемой при повышающемся градиенте этилацетата (0-100%) в гексанах за 20 мин, с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-(5-метансульфинилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,45 ммоль, 45% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:



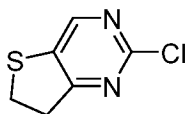
Выделенное Вос-защищенное промежуточное соединение (0,16 г, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом DCM (2 мл) и обрабатывали с TFA (0,2 мл) при комнатной температуре всю ночь. Реакцию затем концентрировали, обрабатывали метанолом и подщелачивали смолой МР-карбонат. Смолу отфильтровывали и органические вещества концентрировали с получением 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфинилпиримидина (0,11 г, 0,43 ммоль, 96%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

**Пример 6. Получение 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6H,7H-5λ<sup>6</sup>-тиено[3,2-d]пиримидин-5,5-диона**

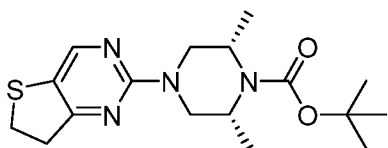


В раствор, содержащий 2,4-дихлор-6H,7H-тиено[3,2-d]пиримидин (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) и воду (5 мл), добавляли цинковую пыль (0,57 г, 8,7 ммоль, 1,8 экв.). Раствор нагревали до возврата флегмы при 90 °С до добавления по каплям уксусной кислоты (0,58 мл, 9,7 ммоль, 2,0 экв.) в THF (10 мл). Через 20 мин дополнительную цинковую пыль (0,57 г, 8,7 ммоль, 1,8 экв.) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали всю ночь. После завершения, реакцию охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой собирали,

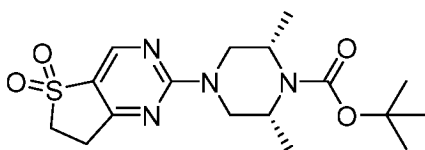
сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением 2-хлор-6Н,7Н-тиено[3,2-d]пиримидина (0,52 г, 3,0 ммоль, 63% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:



К твердой смеси 2-хлорпиримидина (0,52 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-(2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,64 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли сухой DMF (15 мл), а затем ТЕА (2,0 мл, 15 ммоль, 5,0 экв.). Реакцию нагревали при 60 °С в течение 3 дней, затем повышали до 90 °С всю ночь. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток растворяли с DCM, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2R,6S)-2,6-диметил-4-{6Н,7Н-тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (0,65 г, 1,8 ммоль, 62% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:



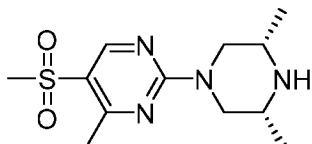
В раствор, содержащий промежуточное соединение замещенного пиперазина (0,65 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (19 мл), добавляли 3-хлорбензол-1-карбопероксоевую кислоту (1,9 г, 11 ммоль, 6,0 экв.). Реакцию нагревали с возвратом флегмы в течение 4 часов до добавления по каплям дополнительной 3-хлорбензол-1-карбопероксоевой кислоты (2,0 экв.) до завершения реакции. После завершения, реакцию охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Реакцию разбавляли водой и DCM. Органический слой собирали и промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-(5,5-диоксидо-6,7-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,61 г, 1,6 ммоль, 86% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:



Вос-защищенное промежуточное соединение (0,25 г, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом DCM (10 мл) и обрабатывали с TFA (2 мл) при комнатной температуре всю ночь. Реакцию затем концентрировали, обрабатывали метанолом и подщелачивали

смолой МР-карбонат. Смолу отфильтровывали и органические вещества концентрировали с получением 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6H,7H-5λ<sup>6</sup>-тиено[3,2-d]пиримидин-5,5-диона (0,18 г, 0,64 ммоль, 97% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

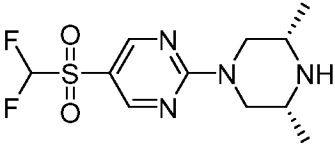
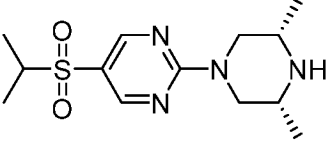
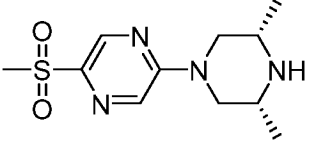
**Пример 7. Получение 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонил-4-метилпиримидина**



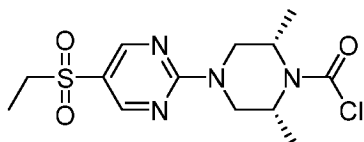
К твердой смеси (2R,6S)-2,6-диметилпиперазина (0,25 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-5-метансульфонил-4-метилпиримидина (0,45 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) добавляли сухой ACN (10 мл), а затем TEA (0,61 мл, 4,4 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию разбавляли этилацетатом, фильтровали с удалением гидрохлорида TEA, затем концентрировали в вакууме с получением 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонил-4-метилпиримидина в виде твердого вещества белого цвета.

Другие промежуточные соединения, полезные при получении соединений согласно настоящему изобретению, были получены с использованием практически тех же процедур, что описаны выше (т.е. при комнатной температуре в течение ночи), однако, может потребоваться нагревание. Промежуточные соединения, полученные с помощью этой процедуры, включают:

Химическая структура	Химическое название
	2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонилпиримидин
	2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидин
	5-(циклопропансульфонил)-2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин

Химическая структура	Химическое название
	5-дифторметансульфонил-2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин
	2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(пропан-2-сульфонил)пиримидин
	2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метансульфонилпиперазин

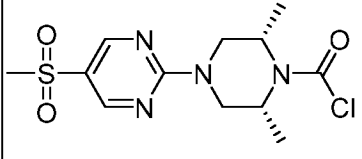
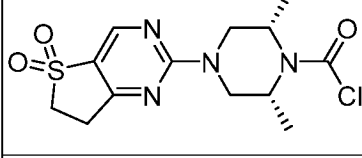
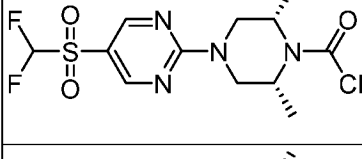
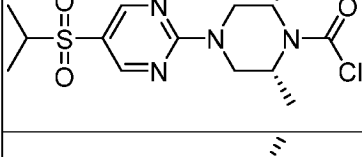
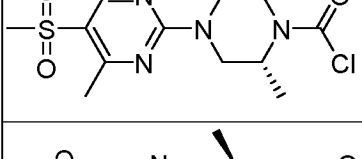
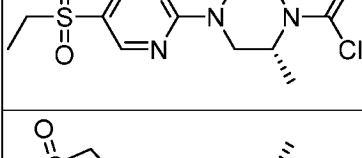
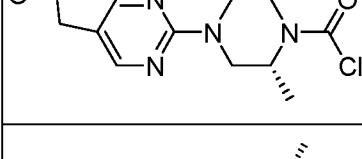
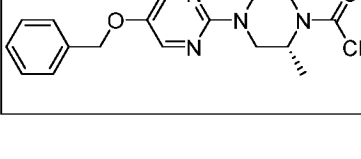
**Пример 8. Получение (2R,6S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорида**



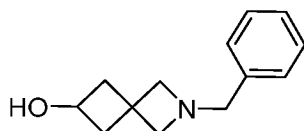
К суспензии 2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидина (28,7 г, 101 ммоль, 1,00 экв.) в сухом DCM (600 мл) добавляли трифосген (15,0 г, 50,6 ммоль, 0,500 экв.) по частям, а затем пиридин (8,14 мл, 101 ммоль, 1,00 экв.) по каплям. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем гасили с 1 Н HCl (200 мл) и водой (200 мл). Продукт экстрагировали с DCM, и объединенные органические вещества сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (2R,6S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорида (35,0 г, 101 ммоль, 100%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Другие промежуточные соединения, полезные при получении соединений настоящего изобретения, были получены с использованием практически тех же процедур, что описаны выше (т.е. при комнатной температуре), однако, может потребоваться нагревание. Промежуточные соединения, полученные с помощью этой процедуры, включают:



Химическая структура	Химическое название
	(2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-4-{5,5-диоксо-6H,7H-5λ <sup>6</sup> -тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-4-(5-дифторметансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-2,6-диметил-4-[5-(пропан-2-сульфонил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-4-(5-метансульфонил-4-метилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,5S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-4-{6,6-диоксо-5H,7H-6λ <sup>6</sup> -тиено[3,4-d]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид
	(2R,6S)-4-[5-(бензилокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорид

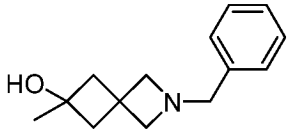
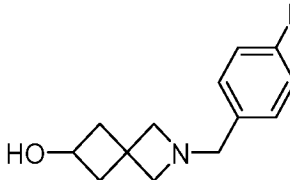
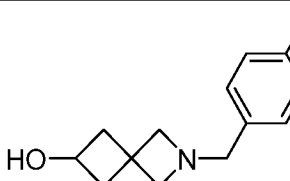
### Пример 10. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ола



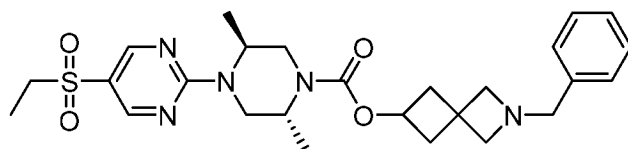
К суспензии 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол гидрохлорида (4,6 г, 30,7 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорэтано (160 мл) добавляли бензальдегид (4,6 мл, 46,0 ммоль, 1,5 экв.), а затем триацетоксиборгидрид натрия (32 г, 153 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию бережно разбавляли и

перемешивали с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  до прекращения выделения водорода. Водную смесь экстрагировали с 5:1 DCM:2-пропанолом. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали с удалением твердого вещества и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колонки с силикагелем (120 г) с применением DCM и прогоняли с повышающимся градиентом MeOH (0-20%) в DCM за 20 мин, промывали 50% MeOH с получением 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ола (6,1 г, 30,0 ммоль, 98%) в виде жидкости оранжевого цвета.

Другие промежуточные соединения, полезные при получении соединений согласно настоящему изобретению, были получены с использованием практически тех же процедур, что описаны выше, включая:

Химическая структура	Химическое название
	2-бензил-6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол
	2-[(4-фторфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол
	2-[(4-хлорфенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол

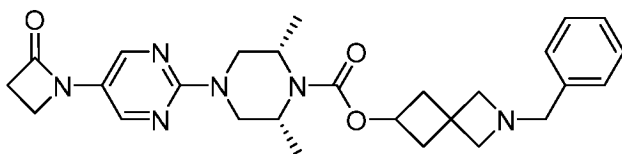
**Пример 11. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,5S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата**



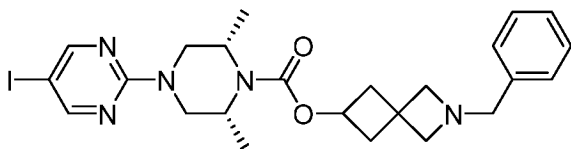
К раствору 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ола (0,10 г, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (0,24 мл) добавляли *N,N'*-дисукцинимидилкарбонат (0,14 г, 0,54 ммоль, 1,1 экв.). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. К аликвоте полученного раствора (0,049 мл, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 2-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидин гидрохлорид (0,032 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), 4-DMAP (0,024 г, 0,20 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (0,028 мл, 0,20 ммоль, 2,0 экв.) в

сухом DCM (0,049 мл), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 40 °С всю ночь, если реакция не завершена (дополнительные алиquotы использовали для получения оставшихся соединений с использованием соответствующего гидрохлорида вторичного амина вместо 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(этансульфонил)пиримидин гидрохлорида). Реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл с помощью MeOH и подвергали непосредственно препаративной хроматографии с получением 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,5*S*)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата.

**Пример 12. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,6*S*)-2,6-диметил-4-[5-(2-оксоазетидин-1-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата**

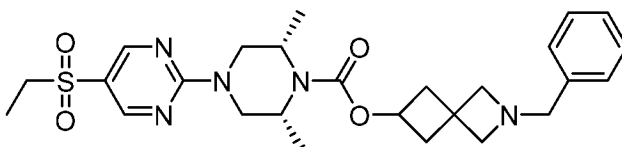


Согласно **Примеру 11** получали 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,6*S*)-4-(5-йодпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат:



Раствор полученного выше 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,6*S*)-4-(5-йодпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,020 г, 0,037 ммоль, 1,0 экв.), азитидин-2-она (0,0026 г, 0,037 ммоль, 1,0 экв.), (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина (0,0042 г, 0,037 ммоль, 1,0 экв.), йодида меди (0,0035 г, 0,018 ммоль, 1,0 экв.), трифосфата трикалия (0,016 г, 0,074 ммоль, 2,0 экв.) в дегазированных 1,4-диоксанах (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 160 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл с помощью MeOH, фильтровали и подвергали препаративной хроматографии с получением 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,6*S*)-2,6-диметил-4-[5-(2-оксоазетидин-1-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата.

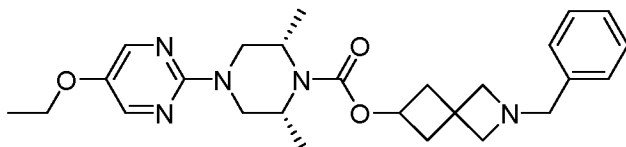
**Пример 13. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2*R*,6*S*)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата**



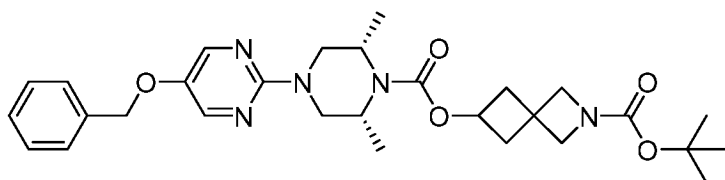
К раствору 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ола (21,1 г, 104 ммоль, 1,00 экв.) в

сухом THF (260 мл) добавляли KHMDS (42,0 г, 208 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем суспензию добавляли в виде одной части к суспензии (2R,6S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорида (36,0 г, 104 ммоль, 1,00 экв.) в сухом ACN (260 мл) и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 6 дней. После завершения, реакцию концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и затем промывали водой, насыщенным хлоридом аммония, насыщенным бикарбонатом натрия и 2Н NaOH. Органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением масла темно-оранжевого цвета. Вещество очищали посредством колонки с силикагелем (220 г) по частям, прогоняемой при повышающемся градиенте ацетона (0-100%) в гексанах за 30 мин с получением твердого вещества желтого цвета. Вещество затем перекристаллизовали с IPA с получением 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(этансульфонил)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (14,8 г, 28,8 ммоль, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

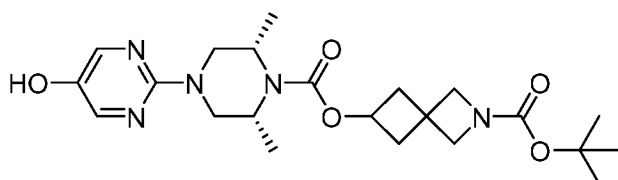
**Пример 14. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-этоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата**



К раствору трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5,0 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (60 мл) добавляли KHMDS (9,3 г, 47 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем суспензию добавляли в виде одной части к суспензии (2R,6S)-4-[5-(бензилокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилхлорида (8,4 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ACN (60 мл). Реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. После завершения реакцию концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (220 г), прогоняемой при повышающемся градиенте этилацетата (0-50%) в гексанах за 25 мин, с получением трет-бутил-6-[(2R,6S)-4-[5-(бензилокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5,3 г, 9,9 ммоль, 43% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:



В колбу, объемом 250 мл, продутую азотом, добавляли влажный 10% Pd/C (1,1 г, 1,0 ммоль, 0,10 экв.), а затем выделенный карбамат (5,3 г, 9,9 ммоль, 1,0 экв.) во влажном THF (50 мл). В реакцию затем загружали газообразный водород и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит в атмосфере азота. Органические вещества концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-6-[(2R,6S)-4-(5-гидроксиимидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,9 г, 8,7 ммоль, 88% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета:

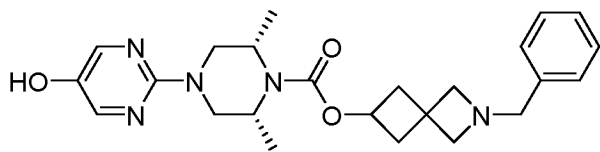


К твердой смеси промежуточного соединения 5-гидроксиимидина (0,13 г, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (0,19 г, 0,58 ммоль, 2,0 экв.) добавляли сухой DMF (1,5 мл), а затем йодэтан (0,045 г, 0,29 ммоль, 1,0 экв.). Реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. После завершения, реакцию разбавляли водой и этилацетатом, и органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. (Другие соединения были получены с использованием соответствующего йодида вместо йодэтана).

Остаток затем растворяли в DCM (1 мл), обрабатывали с TFA (0,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию затем концентрировали с азотом, разбавляли этилацетатом и бережно подщелачивали насыщенным бикарбонатом натрия и 2N NaOH. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением свободного амина.

К части свободного амина (0,010 г, 0,027 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (0,5 мл) добавляли бензальдегид (3,3 мкл, 0,032 ммоль, 1,2 экв.), а затем триацетоксиборгидрид натрия (0,017 г, 0,081 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли до общего объема 1 мл с использованием MeOH и подвергали непосредственно препаративной хроматографии, получая 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-этоксипиридин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

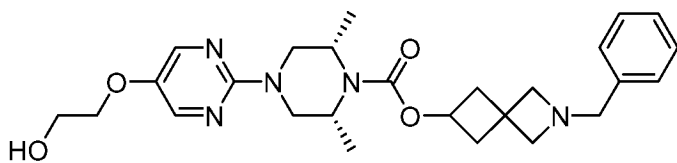
**Пример 15. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата**



Трет-бутил-6-(((2R,6S)-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,50 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5,5 мл) обрабатывали с TFA (1 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакцию затем концентрировали, обрабатывали метанолом и подщелачивали смолой МР-карбонат. Смолу отфильтровывали и органические вещества концентрировали в вакууме.

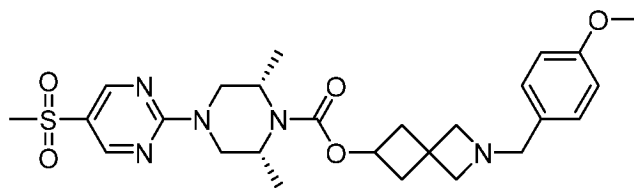
К свободному амину в DCE (5 мл) добавляли бензальдегид (0,12 мл, 1,2 ммоль, 1,1 экв.), а затем триацетоксиборгидрид натрия (0,35 г, 3,3 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После завершения реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и подщелачивали 2N NaOH. Продукт экстрагировали с 20% IPA в DCM. Объединенные органические вещества сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Небольшую часть (20 мг) остатка разбавляли MeOH до общего объема 1 мл и подвергали непосредственно препаративной хроматографии, получая 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

**Пример 16. Получение 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата**



К твердой смеси 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,020 г, 0,046 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (0,045 г, 0,14 ммоль, 3,0 экв.) добавляли сухой DMF (0,4 мл), а затем оксиран (0,037 мл, 0,09 ммоль, 2,5 M в THF, 2,0 экв.). Реакцию нагревали при 70 °C всю ночь. После завершения реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH до общего объема 1 мл и подвергали непосредственно препаративной хроматографии, получая 2-бензил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-[5-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

**Пример 17. 2-[(4-метоксифенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат**



Раствор трет-бутил-6-[(2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонилокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,80 г, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) обрабатывали с TFA (2 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали, обрабатывали метанолом и подщелачивали смолой МР-карбонат. Смолу отфильтровывали и органические вещества концентрировали в вакууме.

К полученному выше свободному амину (15 мг, 0,037 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (0,30 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (5,0 мг, 0,037 ммоль, 1,0 экв.). Через 15 мин, 0,5 М комплекса боран-пиримидин (0,037 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и реакцию перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли MeOH до общего объема 1 мл и подвергали непосредственно препаративной хроматографии, получая 2-[(4-метоксифенил)метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил (2R,6S)-4-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

**Пример 18. Анализ связывания**

Аффинность связывания ( $K_i$ ) для соединений измеряли путем ингибирования связывания радиолиганда с мембранами клеток CHO, экспрессирующих человеческий рецептор  $M_4$ . Мембраны получали кавитацией азота и дифференциальным центрифугированием, как описано ранее (Hoare *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2003 Mar, 63(3): 751-65). В качестве радиолиганда использовался тритированный *N*-метилскополамин в концентрации 1,5 нМ. Использовали зависимость ответа от дозы для двенадцати концентраций соединения в диапазоне от 10 мкМ до 32 пМ. Буфер для анализа составлял 50 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ этилендиаминтетрауксусную кислоту, значение pH довели до pH 7,4. Мембраны, радиолиганд и соединение инкубировали вместе в течение 90 минут при 37°C в общем объеме 150 мкл на 96-луночном планшете. Связанный с рецептором радиолиганд затем собирали путем сбора анализа на фильтрах из стекловолокна, предварительно обработанных полиэтиленмином для улавливания клеточных мембран, с использованием быстрой вакуумной фильтрации. Сбор и подсчет радиоактивности проводили, как описано ранее (см., например, Hoare *et al.*, *Mol. Pharmacol.*

2003 63(3):751-65), Erratum at *Mol. Pharmacol.* 2005 Jul, 68(1): 260).

Аффинности связывания определенных проиллюстрированных соединений, которые описаны в примерах и приведены в таблицах выше, составляет менее 1 мкМ по отношению к рецептору М<sub>4</sub>. Более конкретно, специфичность в отношении рецептора М<sub>4</sub> для каждого из соединений, приведенных в **Таблице В**, является следующей: (1) «+» означает, что соединение имеет К<sub>i</sub> против рецептора М<sub>4</sub>, более или равную 500 нМ, (2) «++» означает, что соединение имеет К<sub>i</sub> против рецептора М<sub>4</sub>, менее 500 нМ, но более или равную 100 нМ, и (3) «+++» означает, что соединение имеет К<sub>i</sub> против рецептора М<sub>4</sub>, менее 100 нМ.

**Таблица В**

Соединение №	К <sub>i</sub> (М <sub>4</sub> )	Соединение №	К <sub>i</sub> (М <sub>4</sub> )
2	+++	33	+++
3	+++	36	+++
4	++	37	+++
5	+++	38	+++
6	+++	39	++
7	++	40	+++
8	++	41	+++
9	+	42	++
11	+++	43	+++
12	+++	45	+
13	++	46	+
18	++	51	+
19	+++	52	+
20	+++	53	+
21	+++	54	++
22	+++	55	+
23	++	56	++
24	+++	57	++
25	+++	58	++
26	+++	59	++
29	+	60	+++
30	+	61	+



Соединение №	K <sub>i</sub> (M <sub>4</sub> )	Соединение №	K <sub>i</sub> (M <sub>4</sub> )
32	+++	62	+

### Пример 19. Функциональный анализ

Функциональный антагонизм ответов на ацетилхолин оценивали с использованием функционального анализа кальция на основе флуоресценции. Связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами активирует G-белки. Человеческий мускариновый рецептор 4 (CHRM4) стабильно экспрессируется в клетках CHO-K1, и беспорядочная конструкция Gα16 котрансфецируется. Эта клеточная линия была коммерчески доступна от PerkinElmer (номер продукта ES-213-A). После связывания лиганда активация субъединицы Gα16 индуцирует высвобождение кальция из эндоплазматической сети. Перед скринингом лигандов клетки, экспрессирующие рецептор, загружали флуоресцентным кальциевым индикатором FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices). Антагонистическую активность соединений определяли как EC<sub>50</sub> по ингибированию реакции на ацетилхолин. Используемый буфер для анализа представлял собой раствор буфера 1:1 (1X сбалансированный солевой раствор Хэнкса плюс 20 mM буфер HEPES, pH 7,4) и клеточную среду (Ham's F-12, 10% FBS, 0,4 мг/мл генетицина, 0,25 мг/мл зеоцина). За день до анализа 4×10<sup>3</sup> клеток на лунку высевали на планшет для анализа в 25 мкл среды и оставляли для инкубации в течение ночи при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день в каждую лунку добавляли по 25 мкл красителя Calcium 6 и инкубировали еще два часа при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Тестируемое соединение (зависимость ответа от дозы для одиннадцати концентраций в диапазоне от 10 мкМ до 100 пМ) добавляли к клеткам до конечной концентрации DMSO 0,56% об./об. Через час с помощью прибора добавляли ацетилхолин до конечной концентрации 100 нМ и измеряли флуоресценцию, зависящую от потока кальция, в реальном времени. Используемая концентрация ацетилхолина была такой, которая стимулирует 80% максимального ответа.

### Пример 20. Электрофизиологический анализ

Взрослых (>8 недель) самок капюшонных крыс Листера (Harlan, UK) умерщвляли путем декапитации, мозг извлекали и помещали в ледяную насыщенную кислородом среду Кребса с сахарозой, содержащую (мМ): сахарозу (202), KCl (2), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,25), MgSO<sub>4</sub> (10), CaCl<sub>2</sub> (0,5), NaHCO<sub>3</sub> (26), глюкозу (10). Мозг рассекали по средней линии и готовили парасагиттальные срезы толщиной 300 мкм с помощью осциллирующего микротомы (Integraslice, Campden Instruments Ltd., Loughborough, UK). Затем срезы переносили в камеру восстановления при комнатной температуре, содержащую насыщенный

кислородом раствор Кребса (мМ): NaCl (124), KCl (2),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1,25),  $\text{MgSO}_4$  (1),  $\text{CaCl}_2$  (2),  $\text{NaHCO}_3$  (26), глюкозу (10). Через по меньшей мере 1 час восстановления отдельные срезы переносили в камеру для регистрации интерфейса, где их перфузировали раствором Кребса (33 °C). Записи потенциала внеклеточного поля производили с помощью усилителя Axoprobe 1A (Axon Instruments Ltd., USA) с помощью стеклянной микропипетки, заполненной Кребсом (сопротивление 2–5 МΩ), расположенной в лучистом слое CA1, оцифрованной (10 кГц) с интерфейсом CED1401, и хранили на компьютере с программным обеспечением (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK). Реакции полевого возбуждающего постсинаптического потенциала (fEPSP) вызывали (пара импульсов длительностью 0,02 мс, разделенных 40 мс, применяли каждые 10 с, регулируя до приблизительно 60% от максимального ответа без всплесков) с помощью биполярного стимулирующего электрода, расположенного в лучистом слое вблизи границы CA3-CA1.

Холинергический агонист карбахол (азаацетилхолин, устойчивый к разрушению ацетилхолинэстеразой) применяли для стимуляции мускариновых рецепторов. Мускариновый рецептор M1 блокировали с помощью 5 мкМ VU0255035, селективного антагониста M1. Полученный ингибирующий сигнал в первую очередь опосредован M<sub>4</sub>, что обусловлено его чувствительностью к активатору M<sub>4</sub> VU010010. Эффект антагонистов M<sub>4</sub> на это M<sub>4</sub>-опосредованное ингибирование fEPSP измеряли путем добавления соединения за 20 минут до применения карбахола.

### **Пример 21. Вмешательство поражения 6-OHDA и процедуры поведенческого тестирования**

Протокол поражения 6-OHDA: Самцов крыс Sprague-Dawley анестезировали изофлураном и помещали в стереотаксическую рамку. За тридцать минут до инъекции 6-OHDA крысам вводили дезипрамин (15 мг/кг внутривнутрибрюшинно), чтобы предотвратить попадание токсина в норадренергические клетки. Одностороннее поражение вызывали инъекциями 6-OHDA (8 мкг/4 мкл/участок/крыса, скорость потока 1 мкл/мин, растворенный в 0,9% NaCl с 0,02% аскорбиновой кислоты) или носителя в левый и правый медиальные пучки переднего мозга согласно координатам: AP -4,4 мм, L ±1,2 мм, V -7,8 мм согласно брегмы (Paxinos and Watson, 2007). Крысам давали возможность восстановиться в течение 14 дней, а затем проверяли их двигательную активность, вызванную новизной (помещение крысы в новую клетку, 30 минут), а также контраверсивное (контралатеральное) вращательное поведение, вызванное апоморфином (0,2 мг/кг, подкожно).

Критерии отбора экспериментальных животных: в исследование включали только

крыс с активностью выше 5 вращений/мин после лечения апоморфином, крыс, не соответствующих критериям, исключали из исследования (как правило, 20%). Затем активность вращений регистрировали для каждой группы один раз в неделю в течение четырех недель подряд.

### **Пример 22. Каталепсия, вызванная галоперидолом**

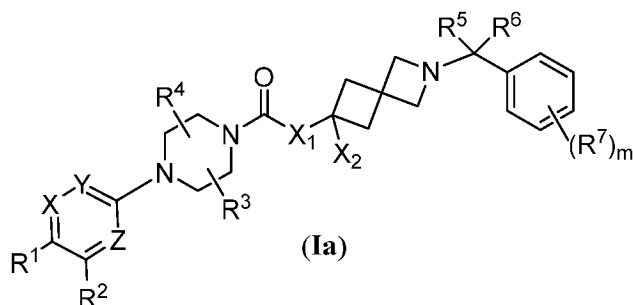
Применяли молодых взрослых самцов крыс Sprague-Dawley (SD) (175-200 грамм) от Envigo, Indianapolis, IN. По прибытии крыс помещали по 3 в клетку в вентилируемые клетки и акклиматизировали в течение по меньшей мере 7 дней перед тестированием. Животных содержали при цикле свет/темнота 12/12 ч (свет включали в 06:00), при этом комнатную температуру поддерживали на уровне  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , а относительную влажность поддерживали на уровне приблизительно 50%. Еда и вода были в свободном доступе. Животных случайным образом распределяли по группам лечения. Эксперименты проводили во время фазы светового цикла животного.

Тест с переключением использовали для оценки каталепсии. Передние лапы крыс помещали на горизонтальный металлический стержень, поднятый на высоту 6 дюймов над платформой из плексигласа, и записывали время до 60 секунд за попытку. Тест заканчивали, когда передние лапы животного возвращались на платформу или через 60 секунд. Тест повторяли три раза, и среднее значение трех испытаний сообщали как индекс интенсивности каталепсии. Крыс помещали в экспериментальную комнату по меньшей мере на 1 час для акклиматизации к условиям экспериментальной комнаты перед тестированием. Крысам вводили носитель или соединение и оценивали каталепсию через 30 и 60 минут после инъекции галоперидола. Данные анализировали посредством дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями Даннетта.

Различные модификации вариантов осуществления, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждый ссылочный источник, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia):

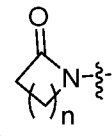


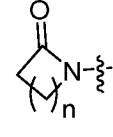
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из X, Y, Z независимо представляет собой CR<sup>8</sup> или N, где R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано,

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген, amino, R<sup>10</sup>NH-

S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)-, R<sup>9</sup>-S-, R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>-O-,  (n = 1, 2 или 3), циано или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и 3-7-членного

гетероциклила, где R<sup>9</sup> или  обязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и атомы водорода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

X<sub>1</sub> представляет собой O или NH,

X<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

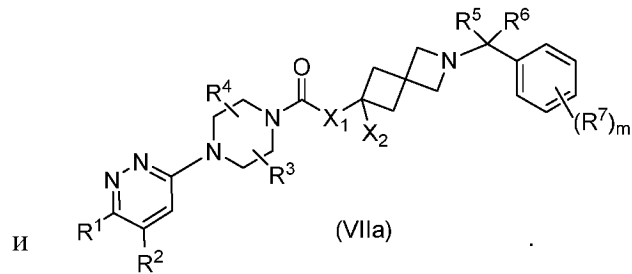
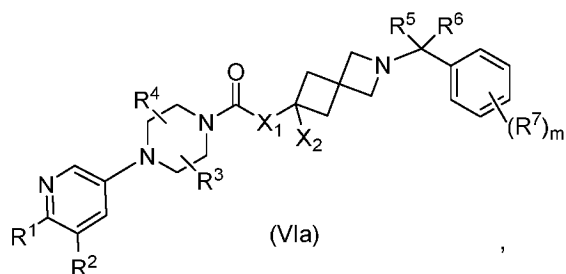
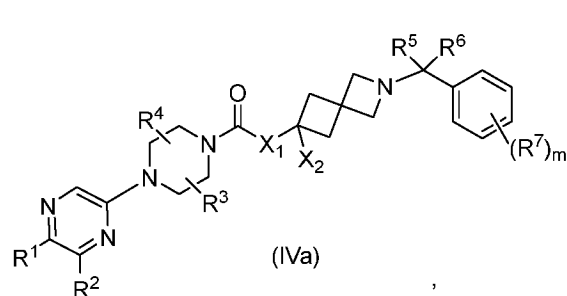
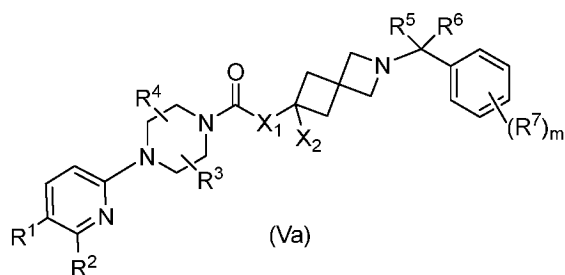
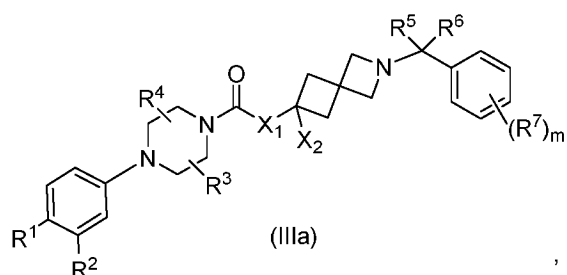
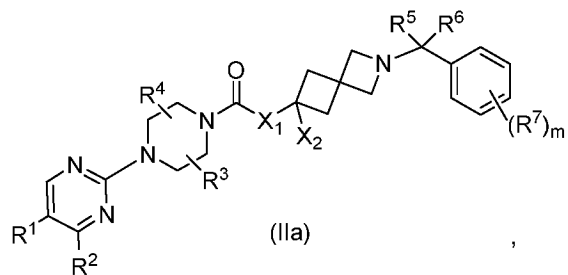
R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, и R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> связаны с различными группами этилена пиперазинового кольца,

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и атом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил или 3-7-членный гетероциклил, каждый обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано,

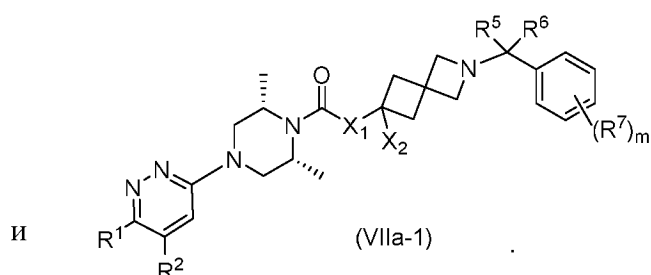
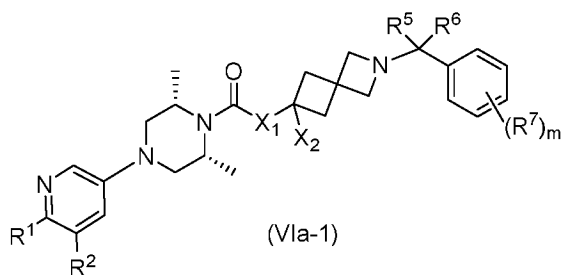
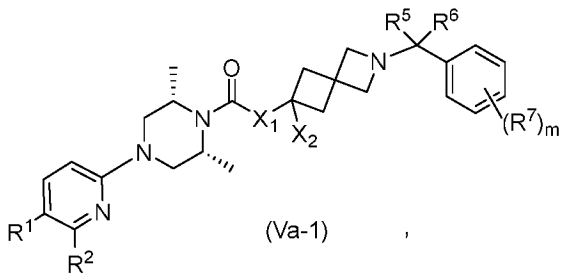
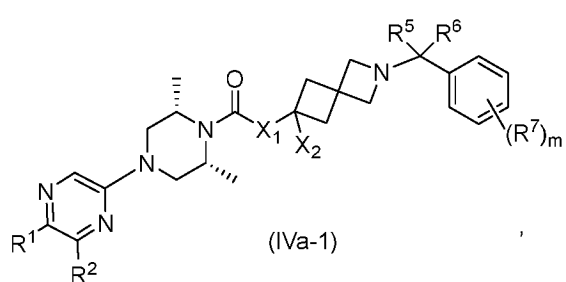
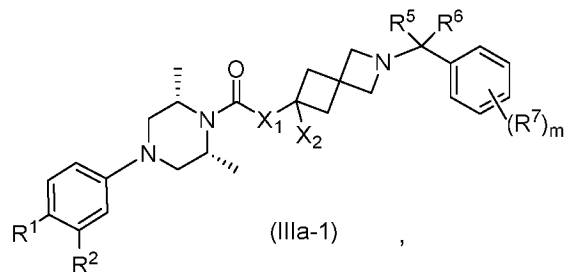
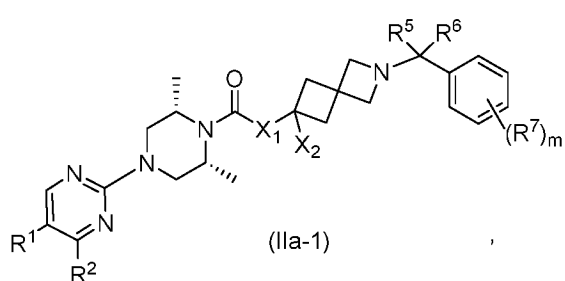
R<sup>7</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил обязательно замещен галогеном, amino, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано, и

m представляет собой 0, 1 или 2.

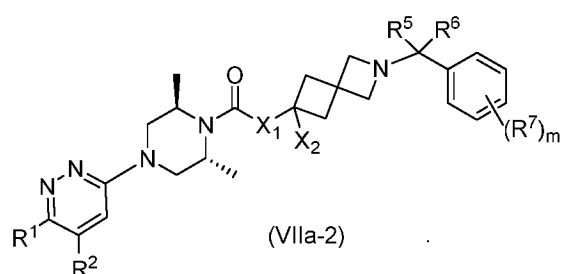
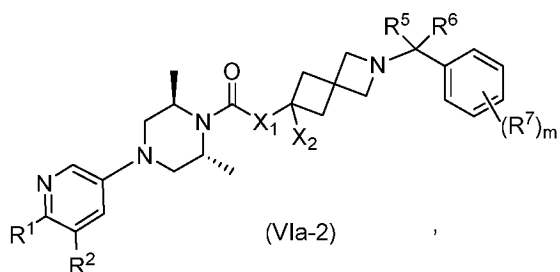
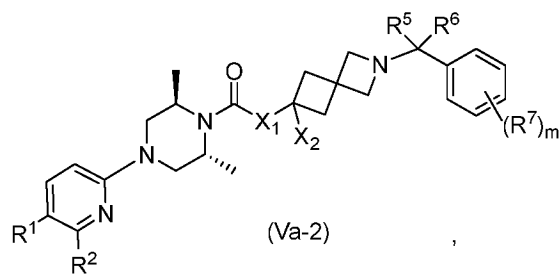
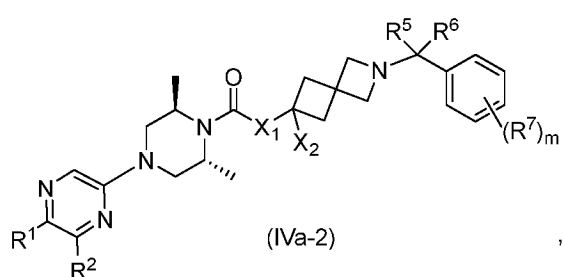
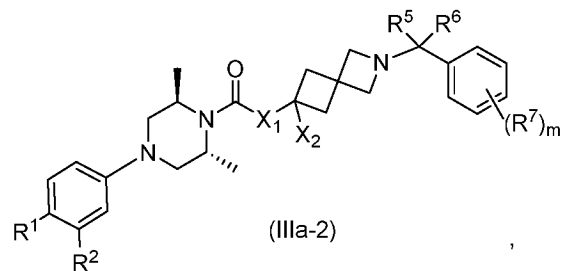
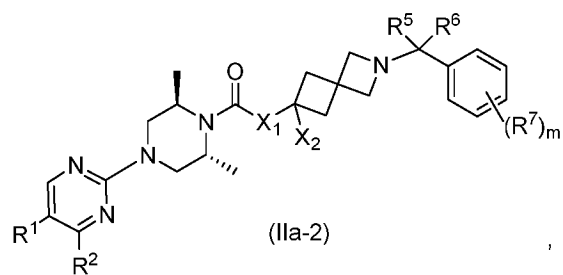
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



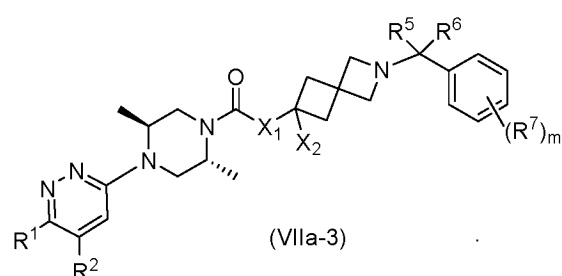
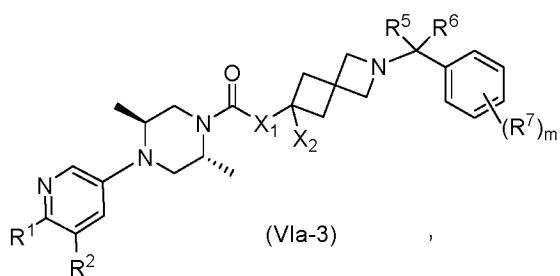
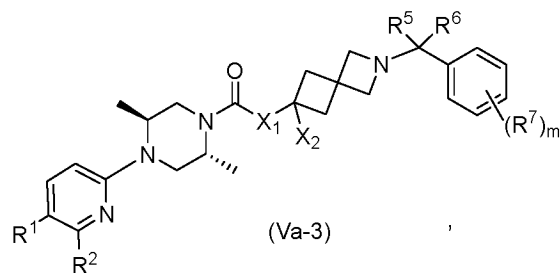
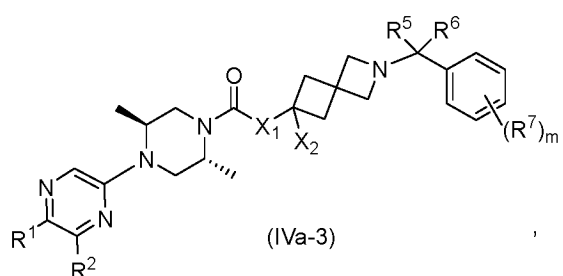
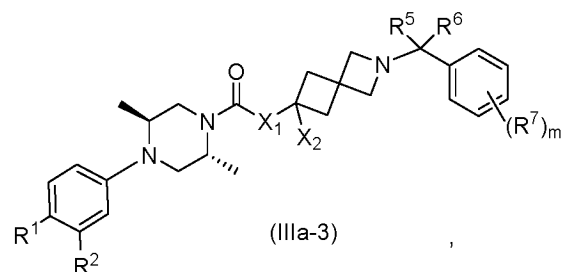
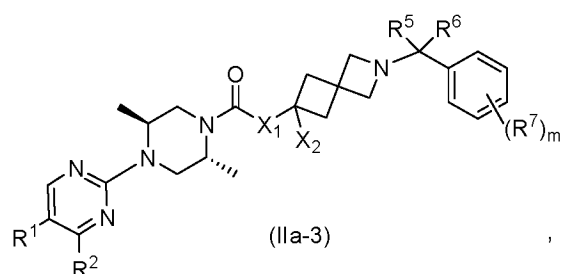
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



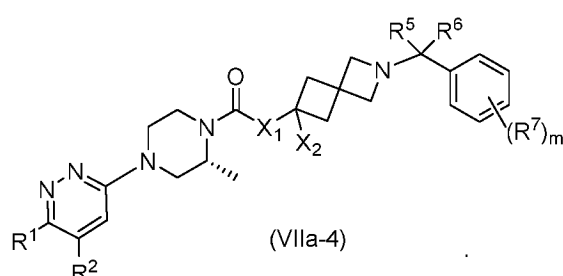
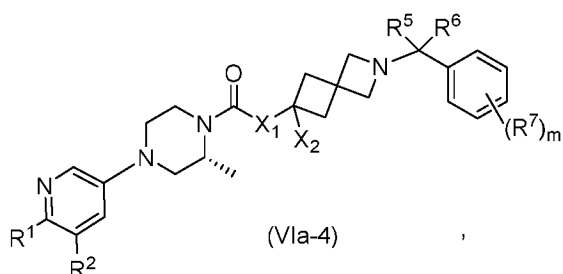
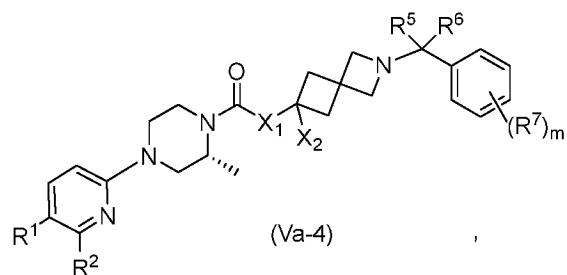
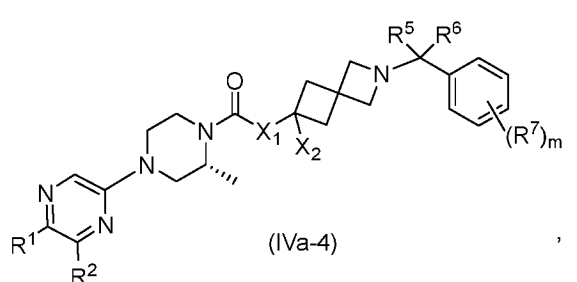
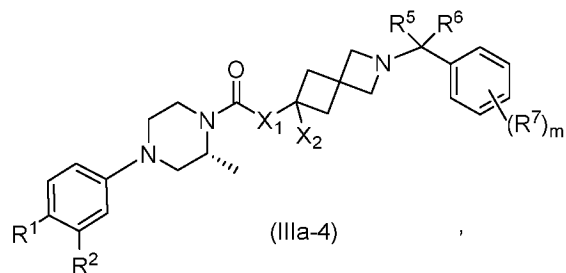
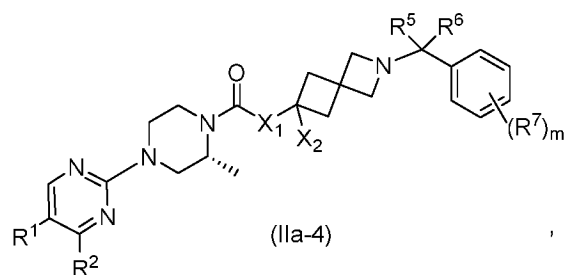
## 4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



## 5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^1$  представляет собой  $R^{10}NH-S(=O)_2-$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)_2-$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^1$  представляет собой  $R^9-S(=O)(=NR^{10})-$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^1$  представляет собой  $R^9-O-$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^1$  представляет собой  (n = 1, 2 или

3).

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $R^2$  представляет собой водород.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $R^2$  представляет собой галоген.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $X_1$  представляет собой NH.

16. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $X_1$  представляет собой O.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где  $X_2$  представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где  $X_2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $X_1$  представляет собой O, и  $X_2$  представляет собой водород.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп. 1-19, где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

22. Соединение по любому из пп. 1-19, где  $R^5$  представляет собой водород, и  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $m$  представляет собой 0.

24. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $m$  представляет собой 1.

25. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $m$  представляет собой 2.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

29. Соединение по любому из пп. 1-27, где  $R^9$  представляет собой  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил.

30. Соединение по любому из пп. 1-27, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

31. Соединение по любому из пп. 28-30, где указанный  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил или 3-7-членный гетероцикл необязательно замещен галогеном, циано или -ОН.

32. Фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, единичной лекарственной формы и набора, причем каждое содержит соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий стадию смешивания соединения по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

35. Способ антагонизации мускаринового рецептора 4 ( $M_4$ ) клетки, предусматривающий контакт клетки с соединением по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемой солью.

36. Способ лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического продукта по п. 32, или фармацевтической композиции по п. 33.



37. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического продукта по п. 32, или фармацевтической композиции по п. 33.

38. Способ по п. 36 или 37, где нарушение, заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

39. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 31 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

40. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 31 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

41. Применение по п. 39 или 40, где нарушение, заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

42. Соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 32, или фармацевтическая композиция по п. 33 для применения в способе лечения или профилактики организма человека или животного посредством терапии.

43. Соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 32, или фармацевтическая композиция по п. 33 для

применения в способе лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

44. Соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 32, или фармацевтическая композиция по п. 33 для применения в способе лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

45. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по п. 39 или 40, где нарушение, заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

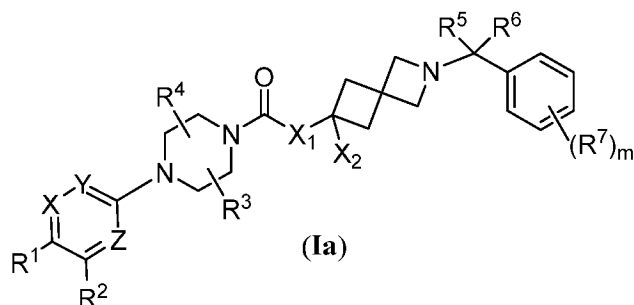
46. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 36 - 45, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой паркинсонизм.

47. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 36 - 45, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой тремор.

48. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 36 - 45, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой дистонию.

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ СОГЛАСНО ГЛАВЕ II

1. Соединение формулы(Ia):



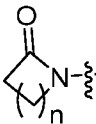
или его фармацевтически приемлемая соль,

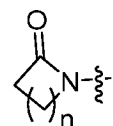
где:

каждый из X, Y, Z независимо представляет собой CR<sup>8</sup> или N, где R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано,

R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-,

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, amino, R<sup>10</sup>NH-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>-

S(=O)-, R<sup>9</sup>-S-, R<sup>9</sup>-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>-O-,  (n = 1, 2 или 3), циано или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла, где R<sup>9</sup> или



необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном или циано, и где R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из N, O и S,

X<sub>1</sub> представляет собой O или NH,

X<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

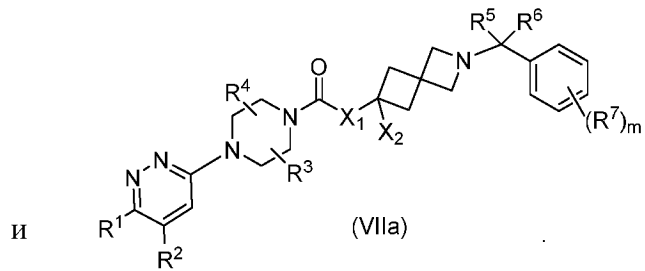
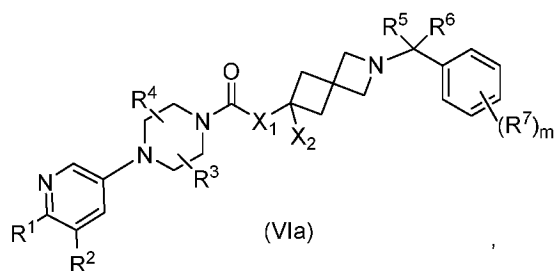
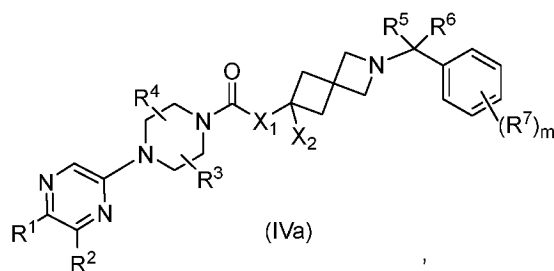
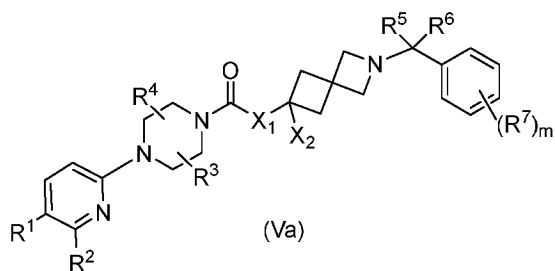
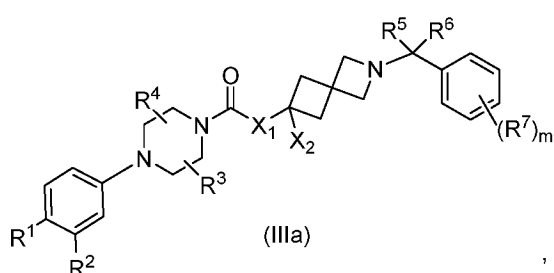
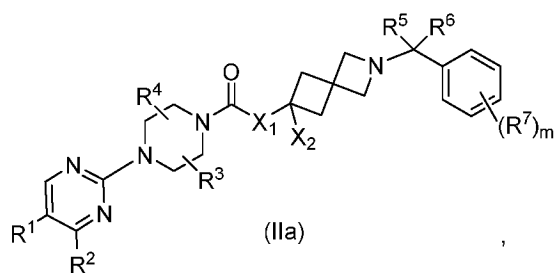
R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, и R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> связаны с различными группами этилена пиперазинового кольца,

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и атом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил или 3-7-членный гетероцикл, причем каждый необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -OH, -NHR<sup>10</sup>, галогеном и циано,

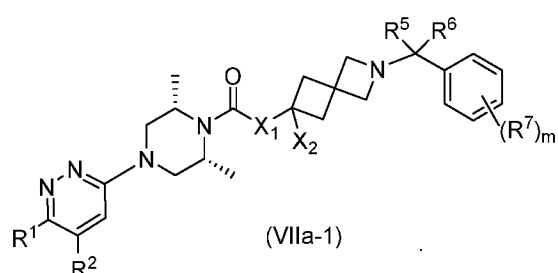
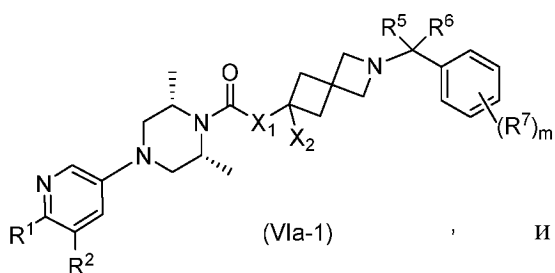
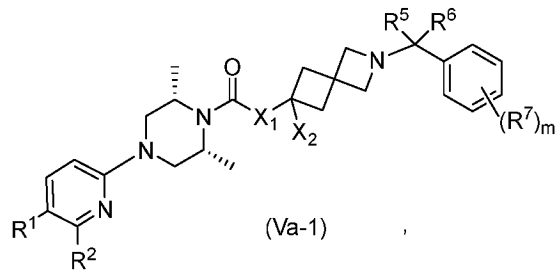
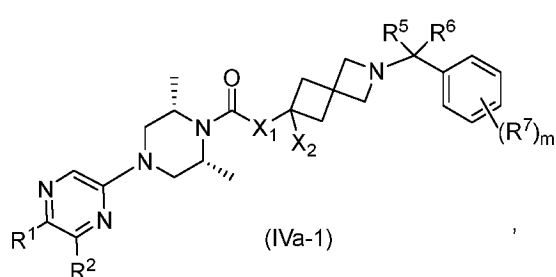
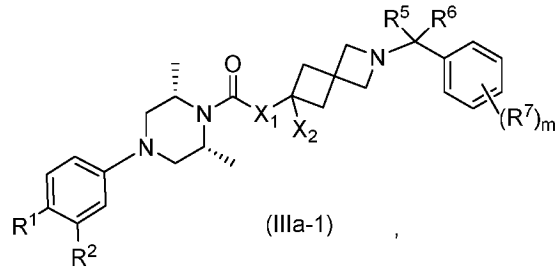
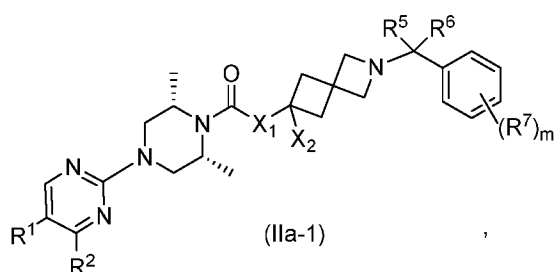
R<sup>7</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил необязательно замещен галогеном, amino, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или циано, и

m представляет собой 0, 1 или 2.

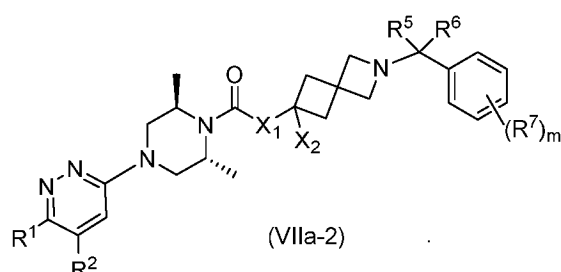
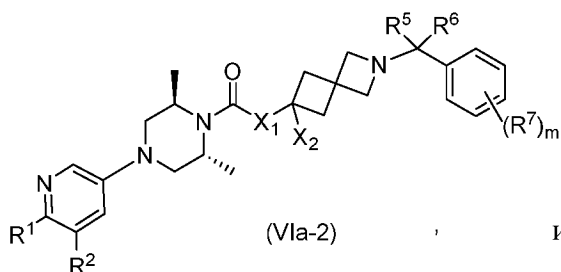
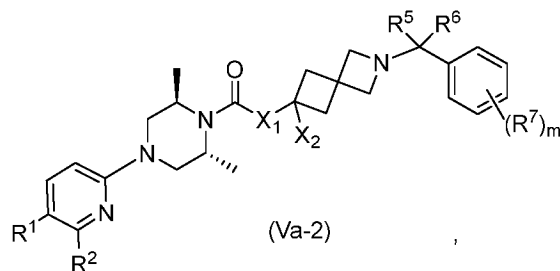
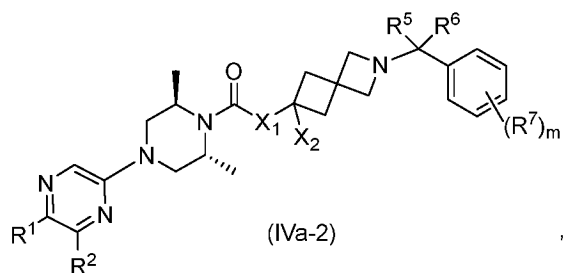
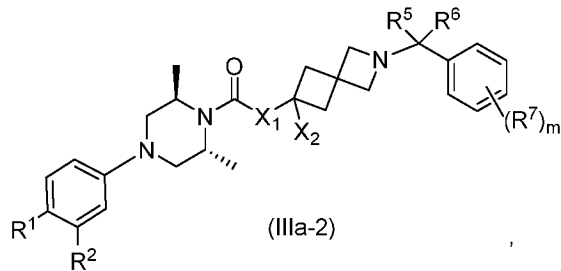
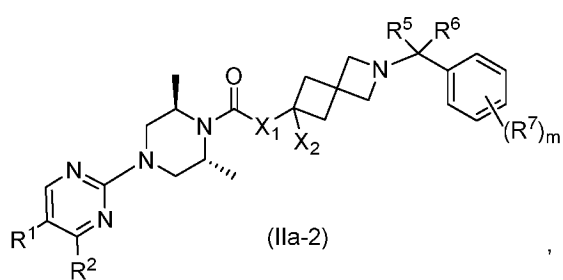
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



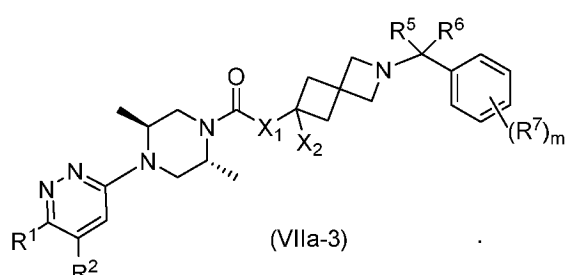
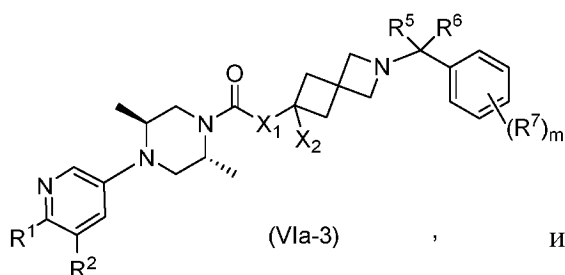
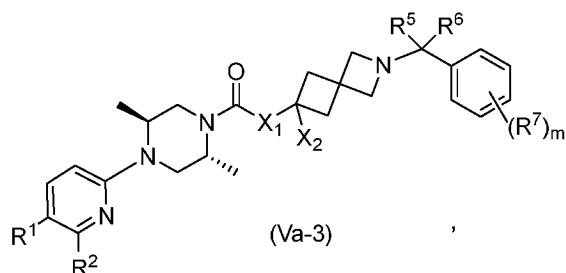
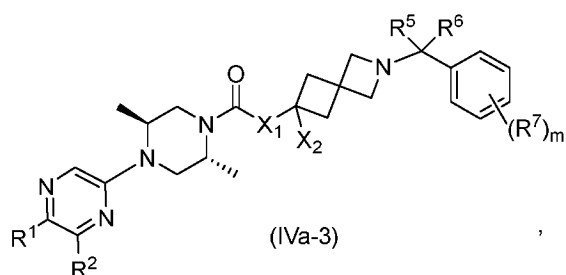
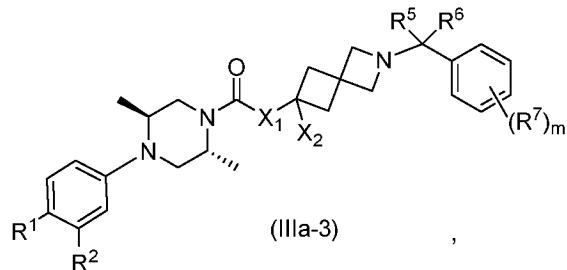
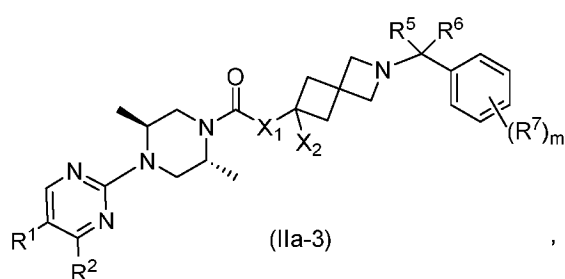
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



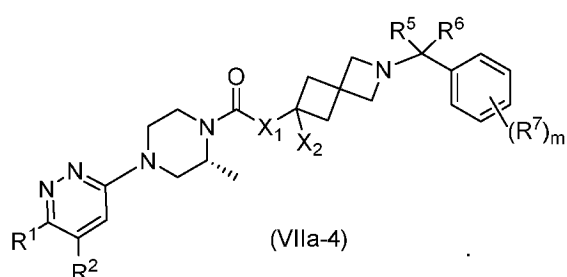
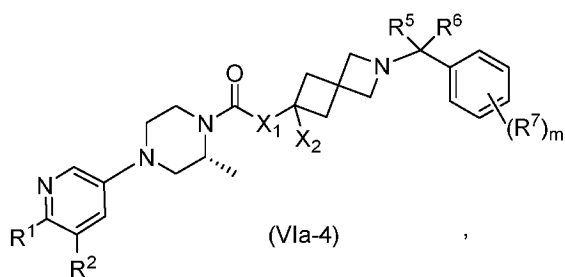
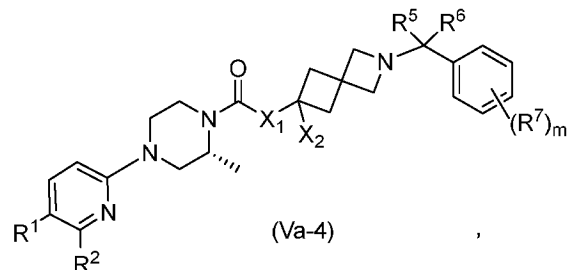
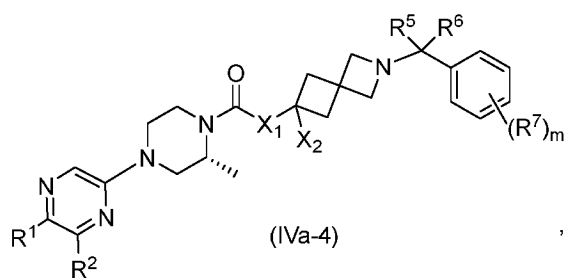
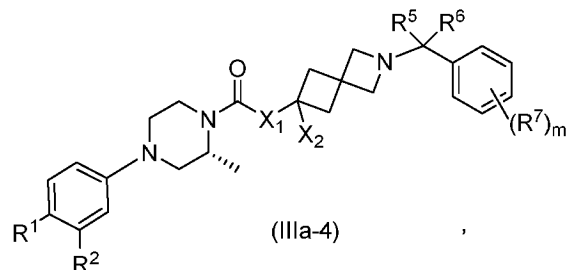
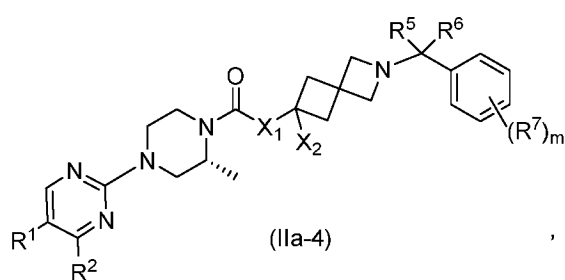
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^2$  представляет собой водород.
8. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^2$  представляет собой галоген.
9. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $X_1$  представляет собой NH.
11. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $X_1$  представляет собой O.
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $X_2$  представляет собой водород.
13. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $X_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
14. Соединение по любому из пп. 1-9, где:  
 $X_1$  представляет собой O, и  
 $X_2$  представляет собой водород.
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.
16. Соединение по любому из пп. 1-14, где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
17. Соединение по любому из пп. 1-14, где:  
 $R^5$  представляет собой водород, и  
 $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
18. Соединение по любому из пп. 1-17, где  $m$  представляет собой 0.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, где  $m$  представляет собой 1.
20. Соединение по любому из пп. 1-17, где  $m$  представляет собой 2.
21. Соединение по любому из пп. 1-20, где  $R^{10}$  представляет собой водород.
22. Соединение по любому из пп. 1-20, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
23. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $R^9$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
24. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $R^9$  представляет собой  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил.
25. Соединение по любому из пп. 1-22, где  $R^9$  представляет собой 3-7-членный гетероцикл.
26. Соединение по любому из пп. 23-25, где указанный  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил или 3-7-членный гетероцикл необязательно замещен галогеном, циано или -ОН.
27. Фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, единичной лекарственной формы и набора, причем каждое содержит соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемую соль.
28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
29. Способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий стадию смешивания соединения по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.
30. Способ антагонизации мускаринового рецептора 4 ( $M_4$ ) клетки, предусматривающий контакт клетки с соединением по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемой солью.
31. Способ лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического продукта по п. 27, или фармацевтической композиции по п. 28.
32. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 ( $M_4$ ), у индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического продукта по п. 27, или фармацевтической композиции по п. 28.
33. Способ по п. 31 или 32, где нарушение, заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами

Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хорей, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хорей, связанной с болезнью Хантингтона.

34. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 26 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

35. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 26 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

36. Применение по п. 34 или 35, где нарушение, заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хорей, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хорей, связанной с болезнью Хантингтона.

37. Соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в способе лечения или профилактики организма человека или животного посредством терапии.

38. Соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в способе лечения или профилактики неврологического заболевания, нарушения или симптома у индивидуума.

39. Соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический продукт по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в способе лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, опосредованного мускариновым рецептором 4 (M<sub>4</sub>), у индивидуума.

40. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по п. 38 или 39, где нарушение,



заболевание или симптом выбраны из синдрома Туретта (TS), болезни Альцгеймера (AD), шизофрении, деменции с тельцами Леви (LBD), когнитивных расстройств, связанных с шизофренией, болезни Паркинсона, паркинсонизма, тремора, дискинезии, избыточной дневной сонливости, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной леводопой, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (ADHD), церебрального паралича, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), множественной системной атрофии (MSA), болезни Хантингтона (HD) и хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

41. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 31 - 40, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой паркинсонизм.

42. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 31 - 40, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой тремор.

43. Способ, применение или соединение, фармацевтический продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 31 - 40, где заболевание, нарушение или симптом представляет собой дистонию.