



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130929

(13) C2

(51) МПК (2026.01)

C07D 237/20 (2006.01) A61P 17/00
C07D 237/26 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 237/34 (2006.01) A61P 25/00
C07D 405/12 (2006.01) A61P 27/00
C07D 405/14 (2006.01) A61P 29/00
C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/00
C07D 491/04 (2006.01) A61P 35/00
C07D 491/10 (2006.01) A61P 37/00
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61P 3/00 A61K 31/502 (2006.01)
A61P 9/00 A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 11/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2023 05217
(22) Дата подання заявки: 07.04.2022
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.06.2026
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 63/171,932, 17/528,928
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.04.2021, 17.11.2021
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US
(41) Публікація відомостей про заявку: 17.01.2024, Бюл.№ 3
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.06.2026, Бюл.№ 24
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2022/023893, 07.04.2022

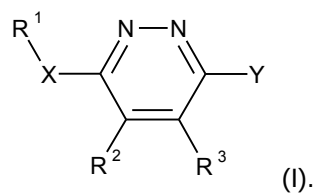
(72) Винахідник(и):
Дорич Стефан (СА),
Берч Джейсон (СА),
Сент-Онж Мігель (СА),
Шефсон Амандін (СА),
Кот Александр (СА),
Беверідж Рамзі (СА),
Сібла Стефан (СА)
(73) Володільці (володільці):
ВЕНТУС ТЕРАПЬЮТИКС Ю.С., ІНК.,
100 Beaver Street, Suite 202, Waltham,
Massachusetts 02453, United States of America (US)
(74) Представник:
Шапович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2020/234715 A1, 26.11.2020
GB 1303061 A, 17.01. 1973
GB 2063249 A, 3.06.1981
WO 2018/080216 A1, 3.05.2018
WO 2006/004589 A2, 12.01.2006
JP H03284669 A, 16.12.1991
Synthesis and structure-activity relationships of 1-aminophthalazinium salts as GABA^A receptor antagonists/ COLOTTA V. et. al // EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 1994. Vol. 29. No. 2. Pages 95-105
Synthesis of Novel Phthalazine Derivatives as Potential Anticancer and Antioxidant Agents Based on 1-Chloro-4-(4-phenoxyphenyl) phthalazine Novel Phthalazines as Antitumors and Antioxidants / BEHALO MOHAMED S. et al. // JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY. 2017. Vol. 54. No. 6. Pages 3591-3599
New antithrombotic 1-Phthalazinamines with Serotonin Antagonistic Properties / JOHNSEN M. et al. // ARCHIV DER PHARMAZIE. 2003. Vol. 336. No. 12. Pages 591-597
Synthesis and reactions of 4-aryl-1(2H) phthalazinones / SAYED M.A. et al. // CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY. 1991. Vol. 9. No. 1. Pages 45-53

UA 130929 C2

(54) СПОЛУКИ ПІРИДАЗИНУ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ NLRP3

(57) Реферат:

Цей винахід стосується інгібіторів NLRP3, які придатні для лікування захворювань і розладів, що інгібуються зазначеним білком, і мають формулу (I):



СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка запитує пріоритет за попередньою заявкою на патент США №: 63/171 932, поданою 7 квітня 2021 р., та заявкою США № 17/528 928, поданою 17 листопада 2021 р., повний зміст кожної з яких включено до цього документа за допомогою посилання в повному обсязі.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід спрямований на інгібітори білків піринового домену сімейства NLR, що містить 3 (NLR family pyrin domain containing 3-NLRP3). Інгібітори, описані в цьому документі, придатні для лікування захворювань та розладів, пов'язаних із модуляцією білків NLRP3. Зокрема, винахід стосується сполук і фармацевтичних композицій, що інгібують NLRP3, способів лікування захворювань і розладів, пов'язаних з NLRP3, використовуючи зазначені сполуки та фармацевтичні композиції, а також способів синтезу зазначених сполук і композицій.

10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

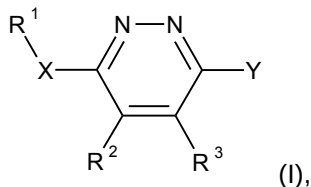
Вроджені імунні відповіді опосередковані різними типами рецепторів, які називаються патерн-розпізнавальними рецепторами (pattern-recognition receptor-PRR). PRR розпізнають присутність патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular pattern-PAMP) і асоційованих з пошкодженням молекулярних патернів (damage-associated molecular pattern-DAMP). Будучи залученими, ці рецептори запускають активацію нижчележачих запальних шляхів, які сприятимуть усуненню пошкодження. Однак у багатьох випадках така активація може бути неконтрольованою та призводити до розвитку захворювання.

Інфламасоми є класом PRR, які є найважливішими компонентами вродженої імунної відповіді. Активація інфламасом запускає каскад подій, які вивільняють IL-1 β , IL-18 та сприяють запальній формі клітинної загибелі, яка називається піроптозом, яка індукована активацією гасдерміну. Піроптоз є унікальною формою запальної клітинної загибелі, яка призводить до вивільнення не тільки цитокінів, але також і інших внутрішньоклітинних компонентів, які сприяють ширшій імунній відповіді як вродженої, так і набутої імунної системи. Таким чином, активація інфламасом є основним регулятором запального каскаду.

NLRP3 є найбільш охарактеризованою інфламасомою і, як було продемонстровано, є критично важливим для вродженого імунітету та запальних реакцій. Тоді як кілька інших комплексів NLR, як-от NLRC4, активуються за дуже специфічних обставин, NLRP3 може активуватися численними стимулами і має розглядатися як сенсор внутрішньоклітинного гомеостатичного дисбалансу. Отже, його точне функціонування має важливе значення. Крім ролі в імунному захисті господаря, порушення регуляції NLRP3 було пов'язане з патогенезом багатьох запальних розладів. Вони включають генетичні захворювання, як-от кріопірин-пов'язані періодичні синдроми (cryopyrin-associated periodic syndrome - CAPS), які викликані мутаціями з набуттям функції в гені NLRP3, а також багато поширених неврологічних і системних захворювань. Важливо відзначити, що гіперактивація NLRP3, як було доклінічно продемонстровано, відіграє критично важливу роль для безлічі запальних та дегенеративних захворювань, включаючи НАСГ, атеросклероз та інші серцево-судинні захворювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, діабет, подагру та багато інших аутозапальних захворювань. Таким чином, у цій галузі існує незадоволена потреба у розробці малих молекул для модуляції активності NLRP3 з метою лікування різних захворювань та розладів.

СУТЬ ВІНАХОДУ

У першому аспекті у цьому винаході запропоновано, серед іншого, сполуку формули (I):



(I),

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

У являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; або

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

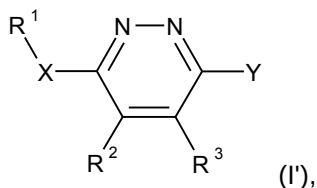
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Інший аспект винаходу стосується сполуки формули I':



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний

гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

5 R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарили, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили;

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

25 R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

30 R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

35 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

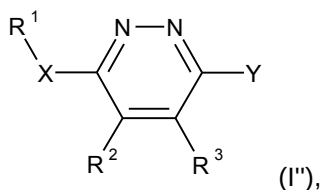
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

40 за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Інший аспект винаходу стосується сполуки формули I'':



45 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

50 R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

55 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний

гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарила, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

5 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарила;

15 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

20 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

25 R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл, де R⁴ може являти собою лише зв'язок з -R⁴OR⁵;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

35 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

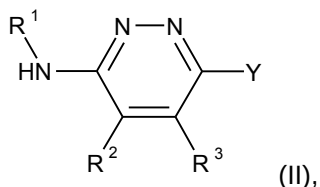
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

40 t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Інший аспект винаходу стосується сполуки формули II:



45

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарила, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

55 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-

членний гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ або $-R^4P(O)(R^5)_2$, де C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, $-NR^5R^6$, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

R^2 являє собою водень, галоген, ціано, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил, 5-9-членний гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ або $-R^4SF_5$, де C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл або C_2-C_6 алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, галогену або C_1-C_6 галогеналкілу;

R^3 являє собою водень, галоген, ціано, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил, 5-9-членний гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ або $-R^4SF_5$, де C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл або C_2-C_6 алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, галогену або C_1-C_6 галогеналкілу; або

R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} ;

R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C_1-C_6 алкіл, галоген або C_1-C_6 галогеналкіл;

R^4 являє собою зв'язок, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл або C_2-C_6 алкініл;

R^5 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

R^6 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил;

R^7 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил;

R^8 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^7 та R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R^1 не являє собою C_2 або C_4 алкіл, заміщений морфолінілом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновані сполуки, доступні для отримання або отримані способом отримання сполуки, описаним у цьому документі (наприклад, способом, що включає один або більше етапів, описаних у схемах 1, 2 і 3).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний розчинник або носій.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано проміжну сполуку, описану в цьому документі, придатну для застосування в способі отримання сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, проміжну сполуку вибирають із проміжних сполук, описаних у прикладах 1 та 2).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання захворювання або розладу, описаного в цьому документі, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування захворювання або розладу, описаного в цьому документі, у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при лікуванні або запобіганні захворюванню або розладу, описаному в цьому документі.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її

фармацевтично прийнятну сіль для застосування при лікуванні захворювання або розладу, описаного в цьому документі.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною солі для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню або розладу, описаному в цьому документі.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною солі для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад центральної нервової системи є хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, травматичним ушкодженням головного мозку, ушкодженням спинного мозку, аміотрофічним латеральним склерозом або розсіяним склерозом.

У деяких варіантах здійснення захворювання нирок являє собою гостре ураження нирок, хронічну хворобу нирок або рідкісне захворювання нирок.

У деяких варіантах здійснення захворювання шкіри являє собою псоріаз, гнійний гідраденіт (hidradenitis suppurativa-HS) або атопічний дерматит.

У деяких варіантах здійснення ревматичне захворювання являє собою дерматоміозит, хворобу Стілла або ювенільний ідіопатичний артрит.

У деяких варіантах здійснення захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, являє собою кріопірин-асоційований аутозапальний синдром.

У деяких варіантах здійснення кріопірин-асоційований аутозапальний синдром являє собою сімейний застудний аутозапальний синдром, синдром Макла-Уеллса, мультисистемне запальне захворювання неонатального віку.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки за даним винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки, що включає одну або більше стадій, описаних у цьому документі.

Якщо не вказано інше, всі вживані в цьому документі технічні та наукові терміни мають те саме значення, яке зазвичай мається на увазі фахівцем в області техніки, до якої належить цей винахід. У тексті опису форми однини включають в себе також форми множини, якщо з контексту явно не слідує інше. Хоча способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним у цьому документі, можна використовувати на практиці або під час тестування цього винаходу, придатні способи і матеріали описані нижче. Усі публікації, заявки на патенти, патенти та інші документи, згадані в цьому документі, включені до цього документа за допомогою посилання. Посилання, цитовані в цьому документі, не слід вважати відомим рівнем техніки щодо заявленого винаходу. У разі протиріччя переважну силу має цей опис, включаючи визначення. Крім того, матеріали, способи та приклади є виключно ілюстративними та не мають на увазі обмеження. У разі протиріч між хімічними структурами та назвами описаних у цьому документі сполук пріоритет мають хімічні структури.

Інші ознаки та переваги цього винаходу будуть очевидними з нижченаведеного детального опису і формули винаходу.

Детальний опис сутності винаходу

Даний винахід стосується похідних піридазину і фталазину, їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, клатратів, гідратів, одиночних стереоізомерів, сумішей стереоізомерів або рецептурних сумішей стереоізомерів, які можуть інгібувати активність NLRP3 і, відповідно, застосовні в способах лікування організму людини або тварини. Даний винахід стосується процесів одержання цих сполук, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування при лікуванні розладів, в яких залучений NLRP3, як-от запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекція, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хвороба "трансплантат

проти господаря", алодинія або захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

Визначення

5 Якщо не зазначено інше, наступні терміни, що використовуються в описі та формулі винаходу, мають наступні значення, викладені нижче.

У контексті цього документа "алкіл", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ або C₆ алкіл" або "C₁-C₆ алкіл" 10 призначений для включення C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ або C₆ нерозгалужених (лінійних) насичених аліфатичних вуглеводневих груп та C₃, C₄, C₅ або C₆ розгалужених насичених аліфатичних вуглеводневих груп. Наприклад, C₁-C₆ алкіл призначений для включення C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ та C₆ алкільних груп. Приклади алкілів включають фрагменти, що мають від одного до шести атомів вуглецю, як-от, крім іншого, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил або н-гексил. У деяких варіантах здійснення нерозгалужений або розгалужений алкіл має шість або менше атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₆ для прямого ланцюга, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюга), а в іншому варіанті здійснення нерозгалужений або розгалужений алкіл має чотири або менше атомів вуглецю.

У контексті цього документа термін "необов'язково заміщений алкіл" відноситься до незаміщеного алкілу або алкілу, що має зазначені замісники, що заміщають один або більше атомів водню на одному або більшій кількості вуглеводнів вуглеводневого остову. Такі замісники можуть включати, крім іншого, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

У контексті цього документа термін "алкеніл" включає ненасичені аліфатичні групи, аналогічні за довжиною і можливими замінами з описаними вище алкілами, але які містять щонайменше один подвійний зв'язок. Наприклад, термін "алкеніл" включає нерозгалужені алкенільні групи (наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл) і розгалужені алкенільні групи. У певних варіантах здійснення нерозгалужена або розгалужена алкенільна група має в остові шість або менше атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₆ для нерозгалуженого ланцюга, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюга). Термін "C₂-C₆" включає алкенільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю. Термін "C₃-C₆" включає алкенільні групи, що містять від трьох до шести атомів вуглецю.

У контексті цього документа термін "необов'язково заміщений алкеніл" відноситься до незаміщеного алкенілу або алкенілу, що має зазначені замісники, що заміщають один або більше атомів водню на одному або більшій кількості атомів вуглецю вуглеводневого остову. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

У контексті цього документа термін "алкініл" включає ненасичені аліфатичні групи, аналогічні за довжиною і можливими замінами з описаними вище алкілами, але які містять щонайменше один потрійний зв'язок. Наприклад, "алкініл" включає нерозгалужені алкінільні групи (наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нониніл, дециніл) і розгалужені алкінільні групи. У певних варіантах здійснення нерозгалужена або розгалужена алкінільна група має в остові шість або менше атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₆ для нерозгалуженого ланцюга, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюга). Термін "C₂-C₆" включає алкінільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю. Термін "C₃-C₆" включає алкінільні групи, що містять від трьох до шести атомів вуглецю. У контексті цього документа "C₂-C₆ алкеніленовий лінкер" або "C₂-C₆ алкініленовий лінкер" призначений для включення C₂, C₃, C₄, C₅ або C₆ (нерозгалужених чи розгалужених) двовалентних ненасичених аліфатичних вуглеводневих груп. Наприклад, C₂-C₆ алкеніленовий лінкер призначений для включення C₂, C₃, C₄, C₅ та C₆ алкеніленових лінкерних

груп.

У контексті цього документа термін "необов'язково заміщений алкініл" відноситься до незаміщеного алкінілу або алкінілу, що має зазначені замісники, що заміщають один або більше атомів водню на одному або більшій кількості атомів вуглецю вуглеводневого остову. Такі замісники можуть включати, крім іншого, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Інші необов'язково заміщені фрагменти (як-от необов'язково заміщений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил) включають як незаміщені фрагменти, так і фрагменти, що мають один або більше позначених замісників. Наприклад, заміщений гетероциклоалкіл включає фрагменти, заміщені однією або більшою кількістю алкільних груп, як-от 2,2,6,6-тетраметил-піперидиніл і 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідропіридиніл.

У контексті цього документа термін "ціано" відноситься до нітрильного радикалу (наприклад, -CN).

У контексті цього документа термін "циклоалкіл" відноситься до насиченої або частково ненасиченої вуглеводневої моноциклічної або поліциклічної (наприклад, конденсованої, місточної або спірокільцевої) системи, що має 3-30 атомів вуглецю (наприклад, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ або C₃-C₈). Приклади циклоалкілу включають, крім іншого, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл і адамантил. У випадку поліциклічного циклоалкілу тільки одне з кілець циклоалкілу має бути неароматичним.

У контексті цього документа термін "гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої або частково ненасиченої 3-8-членної моноциклічної або біциклічної, 7-12-членної біциклічної (конденсованої, місточної або спірокільцевої) або 11-14-членної трициклічної кільцевої системи (конденсованої, місточної або спірокільцевої), що має один або більше гетероатомів (як-от O, N, S, P або Se), наприклад, 1, або 1-2, або 1-3, або 1-4, або 1-5, або 1-6 гетероатомів, або, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, якщо не зазначено інше. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, крім іншого, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, діоксаніл, тетрагідрофураніл, ізоіндолініл, індолініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, піраніл, морфолініл, тетрагідротіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]деканіл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл, 1-оксаспіро[4.5]деканіл, 1-азаспіро[4.5]деканіл, 3'H-спіро[циклогексан-1,1'-ізобензофуран]-іл, 7'H-спіро[циклогексан-1,5'-фуру[3,4-b]піридин]-іл, 3'H-спіро[циклогексан-1,1'-фуру[3,4-c]піридин]-іл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[3.1.0] гексан-3-іл, 1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-c]піразоліл, 3,4,5,6,7,8-гексагідропіридо[4,3-d]піримідиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідиніл, 2-азаспіро[3.3]гептаніл, 2-метил-2-азаспіро[3.3]гептаніл, 2-азаспіро[3.5]нонаніл, 2-метил-2-азаспіро[3.5]нонаніл, 2-азаспіро[4.5]деканіл, 2-метил-2-азаспіро[4.5]деканіл, 2-окса-азаспіро[3.4]октаніл, 2-окса-азаспіро[3.4]октан-6-іл, 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофеніл тощо. У випадку мультициклічного гетероциклоалкілу тільки одне з кілець у гетероциклоалкілі має бути неароматичним (наприклад, 4,5,6,7-тетрагідробензо[с]ізоксазоліл).

У контексті цього документа термін "необов'язково заміщений гетероциклоалкіл" відноситься до незаміщеного гетероциклоалкілу, що має зазначені замісники, що заміщають один або більше атомів водню на одному або більшій кількості атомів вуглецю або гетероатомів. Такі замісники можуть включати, крім іншого, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато,

сульфамоїл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, ази́до, гетероциклі́л, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Якщо спеціально не зазначено інше, термін "арил" стосується циклічних, ароматичних вуглеводневих груп, які мають від 1 до 3 ароматичних кілець, включаючи моноциклічні або біциклічні групи, такі як феніл, біфеніл або нафтил. У разі наявності двох ароматичних кілець (біциклічні сполуки тощо) ароматичні кільця арильної групи можуть бути з'єднані в одній точці (наприклад, біфеніл) або конденсовані (наприклад, нафтил). Арильна група може бути необов'язково заміщена однією або більшою кількістю замісників, наприклад, 1-5 замісниками, у будь-якій точці приєднання. Типові замісники включають у себе, поміж іншого, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкіл, -O-(C₂-C₆) алкеніл, -O-(C₂-C₆) алкініл, (C₂-C₆) алкеніл, (C₂-C₆) алкініл, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкіл, -C(O)(C₁-C₆) алкіл, -OC(O)O(C₁-C₆) алкіл, NH₂, NH((C₁-C₆) алкіл), N((C₁-C₆) алкіл)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆) алкіл, -S(O)NH(C₁-C₆) алкіл та S(O)N((C₁-C₆) алкіл)₂. Замісники можуть самі бути необов'язково заміщеними. Крім того, у разі наявності двох або більшої кількості конденсованих кілець арильні групи, визначені в цьому документі, можуть мати насичене або частково ненасичене кільце, конденсоване з повністю ненасиченим ароматичним кільцем. Приклади кільцевих систем цих арильних груп включають, крім іншого, феніл, біфеніл, нафтил, антраценіл, феналеніл, фенантреніл, інданіл, інденіл, тетрагідронафталеніл, тетрагідробензоануленіл, 10,11-дигідро-5H-добензо[а, d][7]ануленіл тощо.

Якщо спеціально не вказано інше, "гетероарил" означає одновалентний моноциклічний або поліциклічний ароматичний радикал з 5-24 кільцевих атомів, що містить один або більшу кількість кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O, S, P, Se або B, а атоми, що залишилися, являють собою C. Гетероарил, як зазначено в цьому документі, також позначає біциклічну гетероароматичну групу, в якій гетероатом вибраний з N, O, S, P, Se або B. Гетероарил, як зазначено в цьому документі, також позначає трициклічну гетероароматичну групу, що містить один або більше кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O, S, P, Se або B. Ароматичний радикал є незалежно необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, описаних у цьому документі. Приклади включають, поміж іншого, фурил, тіеніл, піроліл, піридил, піразоліл, піримідиніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, індоліл, тіофен-2-іл, хінолініл, бензопіраніл, ізотіазоліл, тіазоліл, тіадіазол, індазол, бензімідазоліл, тіено[3,2-b]тіофен, триазоліл, триазиніл, імідазо[1,2-b]піразоліл, фуро[2,3-с]піридиніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, індазоліл, піроло[2,3-с]піридиніл, піроло[3,2-с]піридиніл, піразоло[3,4-с]піридиніл, тіено[3,2-с]піридиніл, тіено[2,3-с]піридиніл, тіено[2,3-b]піридиніл, бензотіазоліл, індоліл, індолініл, індоліноніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензофураніл, бензофуран, хроманіл, тіохроманіл, тетрагідрохінолініл, дигідробензотіазин, хінолініл, ізохінолініл, 1,6-нафтиридиніл, бензо[де]ізохінолініл, піридо[4,3-b][1,6]нафтиридиніл, тіено[2,3-b]піразиніл, хіназолініл, тетразола[1,5-а]піридиніл, [1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридиніл, ізоіндоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[3,4-b]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[5,4-b]піридиніл, піроло[1,2-а]піримідиніл, тетрагідропіроло[1,2-а]піримідиніл, 3,4-дигідро-2H-1λ²-піроло[2,1-b]піримідин, дибензо[b, d]тіофен, піридин-2-он, фуро[3,2-с]піридиніл, фуро[2,3-с]піридиніл, 1H-піридо[3,4-b][1,4]тіазиніл, бензооксазоліл, бензоізоксазоліл, фуро[2,3-b]піридиніл, бензотіофеніл, 1,5-нафтиридиніл, фуро[3,2-b]піридин, [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридиніл, бензо[1,2,3]тріазоліл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, [1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазиніл, бензо[с][1,2,5]тіадіазоліл, бензо[с][1,2,5]оксадіазол, 1,3-дигідро-2H-бензо[д]імідазол-2-он, 3,4-дигідро-2H-піразоло[1,5-b][1,2]оксазиніл, 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридиніл, тіазоло[5,4-d]тіазоліл, імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазоліл, тіено[2,3-b]піроліл, 3H-індоліл та їх похідні. Крім того, у разі наявності двох або більшої кількості конденсованих кілець, гетероарильні групи, визначені в цьому документі, можуть мати одну або більшу кількість насичених або частково ненасичених кілець, конденсованих з повністю ненасиченим ароматичним кільцем, наприклад, 5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O, S, P, Se або B, або 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту, причому насичене або частково ненасичене кільце містить 0-4 гетероатоми, вибрані з N, O, S, P, Se або B і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксо-груп. У гетероарильних кільцевих системах, що містять більше двох конденсованих кілець, насичене або частково ненасичене кільце може бути додатково конденсовано з насиченим або частково ненасиченим кільцем, описаним у цьому документі. Типові кільцеві системи цих гетероарильних груп включають, наприклад, індолініл, індоліноніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензофуран, хроманіл, тіохроманіл, тетрагідрохінолініл, дигідробензотіазин, 3,4-дигідро-1H-ізохінолініл, 2,3-дигідробензофураніл, бензофураноніл, індолініл, оксиндоліл, індоліл, 1,6-дигідро-7H-піразоло[3,4-с]піридин-7-оніл, 7,8-дигідро-6H-піридо[3,2-b]піролізиніл, 8H-піридо[3,2-b]піролізиніл, 1,5,6,7-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-е]піридиніл, 7,8-дигідро-6H-піридо[3,2-

b]піролізин, піразоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-оніл, 3,4-дигідропіразино[1,2-а]індол-1(2H)-оніл або бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-оліл.

Циклоалкільне, гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце може бути заміщене в одному або більшій кількості положень кільця (наприклад, утворюючий кільце атом вуглецю або гетероатом, як-от N) такими замісниками, як описано вище, наприклад, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеном, гідроксилом, алкокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилатом, алкілкарбонілом, алкіламінокарбонілом, аралкіламінокарбонілом, алкеніламінокарбонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, аралкілкарбонілом, алкенілкарбонілом, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкілтіокарбонілом, фосфатом, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрилом, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилатом, сульфатами, алкілсульфінілом, сульфонато, сульфамоїлом, сульфонамідо, нітро, трифторметилом, ціано, азидо, гетероциклілом, алкіларилом або ароматичним або гетероароматичним фрагментом. Арильна і гетероарильна групи можуть бути конденсовані або з'єднані місточком з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, які не є ароматичними, щоб утворити мультициклічну систему (наприклад, тетралін, метилендіоксифеніл, як-от бензо[d][1,3]діоксол-5-іл).

У контексті цього документа термін "заміщений" означає, що будь-який один або більше атомів водню на зазначеному атомі заміщені вибіркою із зазначених груп, за умови що нормальна валентність зазначеного атома не перевищується і що заміна призводить до отримання стабільної сполуки. Коли замісник є оксо або кето (тобто =O), тоді заміщені 2 атоми водню на атомі. Кето-замісники відсутні на ароматичних фрагментах. У контексті цього документа кільцеві подвійні зв'язки є подвійними зв'язками, які утворюються між двома суміжними кільцевими атомами (наприклад, C=C, C=N або N=N). Мається на увазі, що "стабільна сполука" та "стабільна структура" позначають сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб перенести виділення у достатньому ступені чистоти з реакційної суміші та включення в ефективний терапевтичний агент.

Якщо показано, що зв'язок із замісником перетинає зв'язок, що з'єднує два атоми в кільці, такий замісник може бути пов'язаний з будь-яким атомом в кільці. Якщо замісник зазначений без позначення атома, через який такий замісник пов'язаний з рештою сполуки представленої формули, тоді такий замісник може бути пов'язаний через будь-який атом у такій формулі. Комбінації замісників та/або змінних допустимі, але тільки якщо такі комбінації призводять до стабільних сполук.

Якщо будь-яка змінна (наприклад, R) зустрічається більше одного разу в будь-якій складовій або формулі сполуки, її визначення в кожному випадку не залежить від визначення в кожному іншому випадку. Таким чином, наприклад, якщо показано, що група заміщена 0-2 фрагментами R, тоді ця група може бути необов'язково заміщена не більше ніж двома фрагментами R, і R у кожному випадку вибраний незалежно від визначення R. Також допустимі комбінації замісників та/або змінних, але тільки якщо такі комбінації призводять до стабільних сполук.

У контексті цього документа термін "гідрокси" або "гідроксил" включає групи з -ОН або -О-.

У контексті цього документа термін "галоген" відноситься до фтору, хлору, бром та йоду.

Термін "галогеналкіл" або "галогеналкоксил" відноситься до алкілу або алкокси, заміщеному однією або більшою кількістю атомів галогену.

У контексті цього документа термін "необов'язково заміщений галогеналкіл" відноситься до незаміщеного галогеналкілу, що має зазначені замісники, що заміщають один або більше атомів водню на одному або більшій кількості атомів вуглецю вуглеводневого остову. Такі замісники можуть включати, крім іншого, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамоїл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

У контексті цього документа термін "алкокси" або "алкоксил" включає заміщені та незаміщені алкільні, алкенільні та алкінільні групи, ковалентно пов'язані з атомом кисню. Приклади алкокси груп або алкоксильних радикалів включають, крім іншого, метокси, етокси, ізопропілокси, пропокси, бутокси та пентокси групи. Приклади заміщених алкокси груп включають галогеновані

алкокси групи. Алкокси групи можуть бути заміщені групами, як-от алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно та алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл та уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти. Приклади заміщених галогеном алкокси груп включають, крім іншого, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, ди хлорметокси і трихлорметокси.

Слід розуміти, що у цьому винаході запропоновані способи синтезу сполук будь-якої з формул, описаних у цьому документі. У цьому винаході також запропоновані докладні способи синтезу різних описаних сполук за цим винаходом відповідно до наступних схем, а також сполук, показаних у прикладах.

Слід розуміти, що в тексті опису, якщо композиції описані як такі, що мають, включають або містять конкретні компоненти, мається на увазі, що композиції також складаються переважно з або складаються з перерахованих компонентів. Аналогічно, якщо способи або процеси описані як такі, що мають, включають або містять конкретні технологічні етапи, ці процеси також складаються переважно з або складаються з перерахованих технологічних етапів. Крім того, слід розуміти, що порядок етапів або порядок проведення певних дій є неважливими за умови, що винахід залишається функціональним. Крім того, два або більше етапів чи дій можна проводити одночасно.

Слід розуміти, що способи синтезу за винаходом можуть допускати широкий спектр функціональних груп, тому можуть бути використані різні заміщені вихідні матеріали. Способи зазвичай забезпечують необхідну кінцеву сполуку в кінці або ближче до кінця всього процесу, незважаючи на те, що в деяких випадках може бути необхідно додатково перетворити сполуку на її фармацевтично прийнятну сіль.

Слід розуміти, що сполуки за цим винаходом можуть бути отримані різними способами з використанням комерційно доступних вихідних матеріалів, сполук, відомих у літературі або з готових проміжних продуктів, з використанням стандартних способів і процедур синтезу, або відомих фахівцям у даній галузі техніки, або очевидних для фахівців у цій галузі техніки у світлі представлених у цьому документі принципів. Стандартні способи синтезу та процедури для отримання органічних молекул та перетворень функціональних груп та маніпуляцій можуть бути отримані з відповідної наукової літератури або зі стандартних підручників у цій галузі. Незважаючи на відсутність обмеження одним або декількома джерелами, класичні тексти, наприклад Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); і L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включені в цей документ за допомогою посилання, є корисними та визнаними довідковими підручниками з органічного синтезу, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що в ході послідовностей реакцій та схем синтезу, описаних у цьому документі, може бути змінено порядок певних стадій, як-от введення та видалення захисних груп. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що певні групи можуть потребувати захисту від умов реакції за допомогою використання захисних груп. Захисні групи можна також використовувати для диференціації подібних функціональних груп у молекулах. Список захисних груп та способи введення та видалення цих груп можна знайти у Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

Слід розуміти, що якщо не зазначено інше, будь-який опис способу лікування або профілактики включає застосування сполук для забезпечення такого лікування або профілактики, як описано в цьому документі. Слід також розуміти, що якщо не вказано інше, будь-який опис способу лікування або профілактики включає застосування сполук для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики такого патологічного стану. Лікування або профілактика включає лікування або профілактику у людини або відмінних від людини тварин, включаючи гризунів та інші моделі захворювань.

Слід розуміти, що якщо не зазначено інше, будь-який опис способу лікування включає

застосування сполук для забезпечення такого лікування, як описано в цьому документі. Слід також розуміти, що якщо не зазначено інше, будь-який опис способу лікування включає застосування сполук для приготування лікарського засобу для лікування такого патологічного стану. Лікування включає лікування людини або відмінних від людини тварин, включаючи гризунів та інші моделі захворювань. У контексті цього документа термін "суб'єкт" взаємозамінно використовується з терміном "суб'єкт, що потребує цього", обидва з яких стосуються суб'єкта, який має захворювання або має підвищений ризик розвитку захворювання. "Суб'єкт" включає в себе ссавця. Ссавець може бути, наприклад, людиною або відповідним відмінним від людини ссавцем, як-от примат, миша, пацюк, собака, кішка, корова, кінь, коза, верблюд, вівця або свиня. В одному варіанті здійснення ссавець являє собою людину. Суб'єкт, що потребує цього, може бути суб'єктом, у якого раніше було діагностовано або ідентифіковано захворювання або розлад, описані в цьому документі. Суб'єкт, що потребує цього, також може бути суб'єктом, який страждає від захворювання або розладу, описаних у цьому документі. В альтернативному варіанті суб'єкт, що потребує цього, може бути суб'єктом, який має підвищений ризик розвитку такого захворювання або розладу в порівнянні з популяцією в цілому (тобто суб'єктом, який схильний до розвитку такого розладу в порівнянні з популяцією в цілому). Суб'єкт, що потребує цього, може мати рефрактерне або резистентне захворювання або розлад, описаний у цьому документі (тобто захворювання або розлад, описаний у цьому документі, який не відповідає або ще не демонстрував відповідь на лікування). Суб'єкт може бути резистентним на початку лікування чи може стати резистентним під час лікування. У деяких варіантах здійснення суб'єкт, що потребує цього, безрезультатно отримувал всі ефективні варіанти терапії захворювання або розладу, описаного в цьому документі. У деяких варіантах здійснення суб'єкт, який потребує цього, отримувал щонайменше один варіант попередньої терапії.

У контексті цього документа термін "лікування" або "лікувати" описує ведення пацієнта та догляд за ним з метою боротьби із захворюванням, патологічним станом або розладом і включає введення сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятних солі, поліморфу або сольвату для полегшення симптомів або ускладнень захворювання, патологічного стану або розладу, або для усунення захворювання, патологічного стану або розладу. Термін "лікувати" також може включати обробку клітини *in vitro* або в тваринній моделі. Слід брати до уваги, що посилання на терміни "лікувати" або "лікування" включають полегшення встановлених симптомів патологічного стану. Отже, "лікувати" чи "лікування" патологічного стану, розладу чи порушення включає: (1) запобігання або затримку появи клінічних симптомів патологічного стану, розладу або порушення, що розвивається у людини, яка може бути вражена або схильна до патологічного стану, розладу або порушення, але ще не відчуває або не демонструє клінічних або субклінічних симптомів патологічного стану, розладу або порушення, (2) інгібування патологічного стану, розладу або порушення, тобто зупинку, зменшення або затримку розвитку захворювання або його рецидиву (у випадку підтримуючого лікування) або щонайменше одного його клінічного або субклінічного симптому або (3) полегшення або ослаблення захворювання, тобто ефект регресії патологічного стану, розладу чи порушення або щонайменше одного з його клінічних чи субклінічних симптомів.

Слід розуміти, що сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятні сіль, поліморф або сольват можна також використовувати для запобігання відповідному захворюванню, патологічному стану або розладу або використовувати для ідентифікації відповідних кандидатів для таких цілей.

У контексті цього документа терміни "запобігання", "запобігати" або "захист від" описують зниження або усунення появи симптомів або ускладнень такого захворювання, патологічного стану або розладу.

Слід розуміти, що фахівець у даній галузі техніки може звернутися до загальноприйнятої довідкової літератури щодо докладного опису відомих методик, що обговорюються в цьому документі, або еквівалентних методик. Ця література включає в себе Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Звичайно, на цю літературу можна посилатися під час здійснення або застосування аспекту винаходу.

Слід розуміти, що у цьому винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять будь-яку сполуку, описану в цьому документі, у комбінації з щонайменше однією

фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм.

У контексті цього документа термін "фармацевтична композиція" являє собою склад, що містить сполуки за цим винаходом у формі, яка підходить для введення суб'єкту. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться в нерозфасованій або одиничній лікарській формі. Одинична лікарська форма може бути представлена низкою форм, включаючи, наприклад, капсулу, внутрішньовенний пакет, таблетку, одиничний насос на аерозольному інгаляторі або флакон. Кількість активного інгредієнта (наприклад, складу описаної сполуки або її солі, гідрату, сольвату або ізомеру) в одиничній дозі композиції являє собою ефективну кількість і варіюється відповідно до конкретного лікування. Фахівець у цій галузі техніки оцінить, що іноді необхідно рутинно змінювати дозування залежно від віку та стану пацієнта. Дозування також залежить від шляху введення. Передбачено низку шляхів, включаючи пероральний, легеневий, ректальний, парентеральний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний, інгаляційний, букальний, під'язичний, інтраплевральний, інтратекальний, інтраназальний тощо. Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за цим винаходом включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластери та інгалятори. В одному варіанті здійснення активну сполуку змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та з будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами.

У контексті цього документа термін "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, аніонів, катіонів, матеріалів, композицій, носіїв та/або лікарських форм, які з медичної точки зору підходять для застосування в контакт з тканинами людини та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, відповідно до розумного співвідношення користь/ризик.

У контексті цього документа термін "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає допоміжну речовину, яка застосовується для отримання фармацевтичної композиції, яка в цілому є безпечною, нетоксичною і не є біологічно або якимось іншим чином небажаною, і включає допоміжну речовину, прийнятну для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного застосування для людини. У контексті опису та формули винаходу "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" включає як одну, так і більшу кількість таких допоміжних речовин.

Слід розуміти, що фармацевтичну композицію за винаходом складають так, щоб вона була сумісною з передбачуваним шляхом введення. Приклади шляхів введення включають парентеральне, наприклад, внутрішньовенне, інтрадермальне, підшкірне, пероральне (наприклад, прийом всередину), інгаляційне, трансдермальне (місцеве) і трансмукозальне введення. Розчини або суспензії, що застосовуються для парентерального, інтрадермального або підшкірного застосування, можуть включати наступні компоненти: стерильний розчинник, такий як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, жирні олії, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; антибактеріальні агенти, як-от бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, як-от аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, як-от етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, як-от ацетати, цитрати або фосфати, та агенти для регуляції тоничності, як-от хлорид натрію або декстроза. рН можна регулювати за допомогою кислот або основ, як-от хлористоводнева кислота або гідроксид натрію. Парентеральний препарат може міститися в ампулах, одноразових шприцах або багатодозових флаконах, виготовлених зі скла або пластику.

Слід розуміти, що сполуку або фармацевтичну композицію за винаходом можна вводити суб'єкту багатьма добре відомими способами, які на сьогодні використовуються для хіміотерапевтичного лікування. Наприклад, сполуку за винаходом можна вводити в кровотік або порожнини тіла, або його можна приймати перорально, або наносити на шкіру за допомогою пластрів. Вибрана доза повинна бути достатньою для ефективного лікування, але не настільки високою, щоб викликати неприємні побічні ефекти. Стан захворювання (наприклад, захворювання або розладу, описаного в цьому документі) та здоров'я пацієнта переважно необхідно ретельно відстежувати під час лікування та протягом необхідного періоду після нього.

У контексті цього документа термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості фармацевтичного агента, достатньої для лікування, пом'якшення або запобігання ідентифікованого захворювання або патологічного стану або для надання терапевтичного або інгібуючого ефекту, що виявляється. Цей ефект можна виявити будь-яким аналітичним способом, відомим у даній галузі техніки. Точна ефективна кількість для суб'єкта залежатиме від маси тіла, розмірів та стану здоров'я суб'єкта; природи та ступеня патологічного стану; та терапевтичного засобу або комбінації терапевтичних засобів, вибраних для введення. Терапевтично ефективні кількості у заданій ситуації можна визначати за допомогою рутинних

експериментів, які знаходяться в рамках компетенції та судження клінічного фахівця.

Слід розуміти, що для будь-якої сполуки терапевтично ефективну кількість можна спочатку оцінити в аналізі клітинних культур, наприклад, неопластичних клітин, або у тваринних моделях, зазвичай на пацюках, мишах, кроликах, собаках або свинях. Тваринну модель також можна використовувати для визначення відповідного діапазону концентрацій та шляху введення. Таку інформацію можна використовувати для визначення застосовних доз і шляхів для введення людині. Терапевтичну/профілактичну ефективність і токсичність можна визначити за допомогою стандартних фармацевтичних процедур у культурах клітин або на експериментальних тваринах, наприклад, ED_{50} (доза, терапевтично ефективна у 50 % популяції) та LD_{50} (доза, летальна для 50 % популяції). Дозове співвідношення між токсичним і терапевтичним ефектами є терапевтичним індексом і може бути виражене як співвідношення LD_{50}/ED_{50} . Переважними є фармацевтичні композиції, які показують високий терапевтичний індекс. Дозування може варіюватися в цьому діапазоні залежно від застосовуваної лікарської форми, чутливості пацієнта і шляху введення.

Дозування та введення коригують так, щоб забезпечити достатні рівні активних агентів або підтримати необхідний ефект. Фактори, які можуть враховуватися, включають тяжкість захворювання, загальний стан здоров'я суб'єкта, вік, масу та стать суб'єкта, режим харчування, час і частоту введення, комбінації лікарських препаратів, реакції чутливості та переносимість/сприйнятливості до терапії.

Фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки за цим винаходом, можна одержувати способом, який є загальновідомим, наприклад, за допомогою традиційних процесів змішування, розчинення, гранулювання, дражування, відмулювання, емульгації, інкапсуляції, укладання або ліофілізації. Фармацевтичні композиції можна складати традиційним чином, використовуючи один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, що містять ексципієнти та/або допоміжні речовини, які полегшують обробку активних сполук у препарати, які можна використовувати фармацевтично. Звісно, відповідний склад залежить від обраного шляху введення.

Фармацевтичні композиції, які підходять для ін'єкцій, включають в стерильні водні розчини (в разі розчинності у воді) або дисперсії й стерильні порошки для приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій для негайного прийому. Для внутрішньовенного введення відповідні носії включають фізіологічний розчин, бактеріостатичну воду, кремофор-EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) або фосфатно-сольовий буфер (ФСБ). У всіх випадках композиція повинна бути стерильною і текучою у такому ступені, щоб її було легко набрати в шприц. Вона має бути стабільною в умовах виробництва і зберігання і має бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, як-от бактерії і гриби. Носій може бути розчинником або дисперсійним середовищем, що містять, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь тощо) та їх відповідні суміші. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування покриття, як-от лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у разі дисперсії й шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Запобігання дії мікроорганізмів може бути досягнуто різними антибактеріальними та протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбіною кислотою, тимеросалом тощо. У багатьох випадках переважно включати в композицію ізотонічні агенти, наприклад цукри, багатоатомні спирти, як-от маніт і сорбіт, і хлорид натрію. Пролонговане всмоктування ін'єкційних композицій можна забезпечити шляхом включення в композицію агента, що уповільнює всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні ін'єкційні розчини можна готувати шляхом включення активної сполуки в необхідній кількості у відповідний розчинник з одним або з комбінацією інгредієнтів, перерахованих вище, у разі необхідності, з подальшою стерилізацією фільтрацією. Загалом дисперсії готують шляхом включення активної сполуки в стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та інші необхідні інгредієнти з перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів способами приготування є вакуумне сушіння та сублімаційне сушіння, в результаті яких одержують порошок активного інгредієнта плюс будь-який додатковий активний інгредієнт з його раніше стерильно-профільтрованого розчину.

Пероральні композиції в загальному випадку містять інертний розчинник або їстівний фармацевтично прийнятний носій. Вони можуть бути укладені в желатинові капсули або спресовані таблетки. З метою перорального терапевтичного введення активну сполуку можна включати разом з допоміжними речовинами та використовувати у формі таблеток, пастилок або капсул. Пероральні композиції можна готувати, використовуючи рідкий носій для застосування у

вигляді ополіскувача для рота, при цьому сполука в рідкому носії застосовується перорально із полосканням і випльовуванням або ковтанням. Фармацевтично сумісні зв'язувальні агенти та/або ад'ювантні матеріали також можуть бути включені як частина композиції. Таблетки, пігулки, капсули, пастилки тощо можуть містити будь-який із таких інгредієнтів або сполук схожої природи: з'єднувальна речовина, як-от мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжна речовина, така як крохмаль або лактоза, розпушувач, як-от альгінова кислота, примогель або кукурудзяний крохмаль; змашувальна речовина, як-от магнію стеарат або Sterotes; глідант, як-от колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, як-от сахароза або сахарин; або ароматизатор, як-от перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Для введення шляхом інгаляції сполуки доставляються у формі аерозольного спрею з контейнера або дозатора, що знаходиться під тиском і містить відповідний пропелент, наприклад, газ, такий як діоксид вуглецю, або з небулайзера.

Системне введення також може здійснюватися трансмукозальними або трансдермальними засобами. Для трансмукозального або трансдермального введення в препараті використовуються пенетранти, які відповідають бар'єру, який необхідно подолати. Такі пенетранти в цілому відомі в даній галузі техніки і включають, наприклад, у разі трансмукозального введення, детергенти, солі жовчних кислот і похідні фузидової кислоти. Трансмукозальне введення може бути здійснене за рахунок використання назальних спреїв чи супозиторіїв. Для трансдермального введення активні сполуки виготовляють у вигляді мазей, бальзамів, гелів або кремів, як в цілому відомо в цій області техніки.

Активні сполуки можна змішувати з фармацевтично прийнятними носіями, які захищатимуть сполуку від швидкого виведення з організму, наприклад, як у випадку складу з контрольованим вивільненням, включаючи імпланти та мікроінкапсульовані системи доставки. Можна застосовувати біорозкладні, біосумісні полімери, як-от етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоестери та полімолочна кислота. Способи приготування таких складів будуть очевидними для фахівців у даній галузі техніки. Матеріали можна придбати на комерційній основі у Alza Corporation і Nova Pharmaceuticals, Inc. Ліпосомальні суспензії (включаючи ліпосоми, націлені на інфіковані клітини, з моноклональними антитілами до вірусних антигенів) також можна використовувати як фармацевтично прийнятні носії. Їх можна готувати відповідно до способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, як описано в патенті США № 4522811.

Особливо переважно складати пероральні або парентеральні композиції в одиничній лікарській формі для простоти введення та рівномірності дозування. У контексті цього документа одинична лікарська форма стосується фізично дискретних одиниць, що підходять в якості одиничних дозувань для суб'єктів, що підлягають лікуванню; кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану таким чином, щоб надавати необхідний терапевтичний ефект, разом із необхідним фармацевтичним носієм. Специфікації для одиничних лікарських форм за винаходом обумовлені і безпосередньо залежать від унікальних характеристик активної сполуки і конкретного терапевтичного ефекту, якого необхідно досягти.

За терапевтичних застосувань дозування фармацевтичних композицій, що використовуються у відповідності з винаходом, варіюються залежно від агента, віку, маси та клінічного стану пацієнта, а також досвіду та судження клінічного або практикуючого фахівця, який проводить терапію, поміж інших факторів, що впливають на вибір дозування. У загальному випадку доза повинна бути достатньою, щоб призвести до уповільнення і переважно регресії симптомів захворювання або розладу, описаного в цьому документі, а також переважно до повної регресії захворювання або розладу. Дозування можуть перебувати в діапазоні від 0,01 мг/кг на добу до 5000 мг/кг на добу. Ефективною кількістю фармацевтичного агента є така, що забезпечує об'єктивно виявлене покращення за спостереженнями клінічного фахівця чи іншого кваліфікованого спостерігача. Поліпшення виживаності та зростання свідчить про регресію. У контексті цього документа термін "ефективне дозування" стосується кількості активної сполуки для забезпечення необхідного біологічного ефекту в організмі суб'єкта або в клітині.

Слід розуміти, що фармацевтичні композиції можуть перебувати у контейнері, упаковці чи розподільнику разом із інструкціями щодо введення.

Слід розуміти, що у випадку сполук за цим винаходом, які здатні додатково утворювати солі, всі ці форми також передбачені обсягом заявленого винаходу.

У контексті цього документа термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних сполук за даним винаходом, в яких вихідна сполука модифікована шляхом отримання її кислотних або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, крім

іншого, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, як-от аміни, лужні метали, або органічні солі кислотних залишків, як-от карбонові кислоти тощо. Фармацевтично прийнятні солі включають традиційні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, що утворюються, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі традиційні нетоксичні солі включають, крім іншого, отримані з неорганічних і органічних кислот, вибраних з 2-ацетоксибензойної, 2-гідроксипансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, бікарбонної, карбонної, лимонної, едетової, етандисульфонової, 1,2-етансульфонової, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гліколіарсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамової, бромистоводневої, хлористоводневої, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоїної, ізетинової, молочної, лактобійної, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдальної, метансульфонової, напивої, азотної, щавлевої, павої, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуронової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, субоцтової, бурштинової, сульфамінової, сульфамілової, сірчаної, дубильної, винної, толуюсульфонової та загальнопоширених амінокислот, наприклад, гліцину, аланіну, фенілаланіну, аргініну тощо.

У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль, калієву сіль, кальцієву сіль, магнієву сіль, діетиламінову сіль, холінову сіль, меглюмінову сіль, бензатинову сіль, триметиламінову сіль, амонієву сіль, аргінінову сіль або лізінову сіль.

Інші приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі гексанової кислоти, циклопентанпропіонової кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойної кислоти, коричневої кислоти, 4-хлорбензолсульфонової кислоти, 2-нафталенсульфонової кислоти, 4-толуенсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, 4-метилбіцикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонної кислоти, 3-фенілпропіонової кислоти, триметилоцтової кислоти, трет-бутилоцтової кислоти, муконової кислоти тощо. Цей винахід охоплює також солі, утворені у разі, якщо у вихідній сполуці присутній кислотний протон, і він або заміщений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координований з органічною основою, як-от етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметиламін, N-метилглюкамін тощо. Слід розуміти, що в сольовій формі співвідношення сполуки до катіону або аніону солі може становити 1:1 або будь-яке співвідношення, відмінне від 1:1, наприклад, 3:1, 2:1, 1:2 або 1:3.

Слід розуміти, що всі посилання на фармацевтично прийнятні солі включають форми з додаванням розчинника (сольвати) або кристалічні форми (поліморфи) однієї і тієї ж солі, як визначено в цьому документі.

Сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі вводять перорально, назально, трансдермально, легенево, інгаляційно, букально, під'язиково, внутрішньоочеревинно, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, інтраплевраль, інтратекально та парентерально. В одному варіанті здійснення сполуку вводять перорально. Фахівець у цій галузі техніки визнає переваги введення.

Схему дозування із застосуванням сполук вибирають відповідно до низки факторів, включаючи тип, вид, вік, масу, стать та патологічний стан пацієнта; тяжкість патологічного стану, що підлягає лікуванню; шлях введення; ниркову та печінкову функцію пацієнта та конкретну застосовувану сполуку або її сіль. Лікар або ветеринар звичайної кваліфікації може легко визначити та призначити ефективну кількість лікарського препарату, необхідну для запобігання, протидії чи припинення прогресування патологічного стану. Лікар або ветеринар звичайної кваліфікації може легко визначити та призначити ефективну кількість лікарського препарату, необхідну для протидії чи припинення прогресування патологічного стану.

Методики для складання та введення описаних сполук за винаходом можна знайти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одному варіанті здійснення описані в цьому документі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі використовують у фармацевтичних препаратах у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Відповідні фармацевтично прийнятні носії включають інертні тверді наповнювачі або розріджувачі і стерильні водні або органічні розчини. Сполуки будуть присутні у таких фармацевтичних композиціях у кількостях, достатніх для забезпечення необхідного дозування у діапазоні, описаному в цьому документі.

У цьому документі всі відсоткові значення та співвідношення наведені за масою, якщо не зазначено інше. Інші ознаки та переваги цього винаходу стануть очевидними з різних прикладів. Наведені приклади ілюструють різні компоненти та методологію, які застосовуються при практичній реалізації цього винаходу. Приклади не обмежують заявлений винахід. На основі цього винаходу фахівець у даній галузі техніки зможе ідентифікувати та застосувати інші компоненти та методологію, застосовні для практичної реалізації цього винаходу.

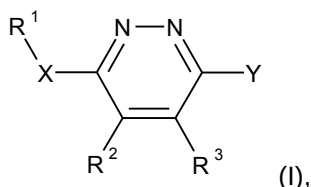
У схемах синтезу, описаних у цьому документі, сполуки можуть бути зображені для простоти в одній конкретній конфігурації. Такі конкретні конфігурації не повинні розглядатися як такі, що обмежують якимось чином цей винахід до одного або іншого ізомеру, таутомеру, регіоізомеру або стереоізомеру, а також як такі, що виключають суміші ізомерів, таутомерів, регіоізомерів або стереоізомерів; однак слід розуміти, що зазначений ізомер, таутомер, регіоізомер або стереоізомер може мати більш високий рівень активності, ніж інший ізомер, таутомер, регіоізомер або стереоізомер.

Всі публікації та патентні документи, цитовані в цьому тексті, включені в цей документ за допомогою посилання в тій же мірі, як якщо кожна публікація або кожен документ були явним чином і окремо зазначені як такі, що включені за допомогою посилання. Цитування публікацій і патентних документів не є визнанням того, що вони відносяться до попереднього рівня техніки, а також не є визнанням їх вмісту або дати. Тепер, коли винахід було описано за допомогою письмового опису, фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що винахід можна реалізувати на практиці в різних варіантах здійснення, і що наведений вище опис та приклади, наведені нижче, призначені для цілей ілюстрації, а не обмеження наведеної нижче формули винаходи.

У контексті цього документа фраза "сполука за винаходом" стосується тих сполук, які розкриті в цьому документі, як загалом, так і конкретно.

Сполуки за цим винаходом

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано, поміж іншого, сполуку формули (I)



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарила, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарила;

R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -

R^4SR^6 , $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ або $-R^4SF_5$, де C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл або C_2-C_6 алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, галогену або C_1-C_6 галогеналкілу; або

5 R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} ;

R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C_1-C_6 алкіл, галоген або C_1-C_6 галогеналкіл;

10 R^4 являє собою зв'язок, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл або C_2-C_6 алкініл;

R^5 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

15 R^6 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил;

R^7 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил;

R^8 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил; або

20 R^7 та R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R^1 не являє собою C_2 або C_4 алкіл, заміщений морфолінілом.

25 У деяких варіантах здійснення сполука стосується формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату, стереоізомеру або таутомеру, де:

X являє собою $N(R^a)$ або O;

R^a являє собою водень або C_1-C_6 алкіл;

30 Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$ або $-R^4SF_5$;

35 R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, $-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ циклоалкіл), $-(CH_2)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл)$, $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10}$ арил) або $-(CH_2)_n-(5-9-членний гетероарил)$, де C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1-C_6 алкілу або $-R^4OR^5$;

R^2 являє собою водень або C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю галогенів;

40 R^3 являє собою водень або C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю галогенів; або

R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_3-C_8 циклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3-C_8 циклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} ;

45 R^{2a} являє собою галоген;

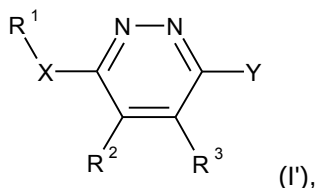
R^4 являє собою зв'язок або C_1-C_6 алкіл;

R^5 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл або C_1-C_6 галогеналкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D; та

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

50 за умови що R^1 не являє собою C_2 або C_4 алкіл, заміщений морфолінілом.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (I')



55 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,

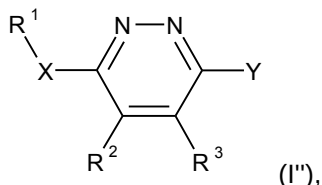
де:

X, Y та R¹ описані у цьому документі, як зазначено у формулі I';

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}; та

R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (I'')



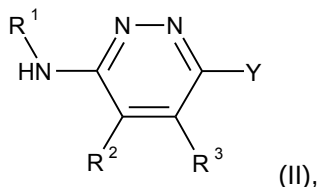
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X, Y та R¹ описані у цьому документі, як зазначено у формулі I';

R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; та

R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу.

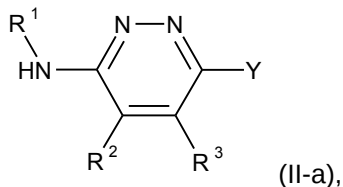
У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) являє собою сполуку формули (II):



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y, R¹, R² та R³ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-a):



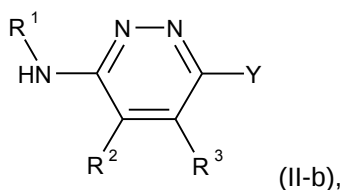
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y, R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-b):



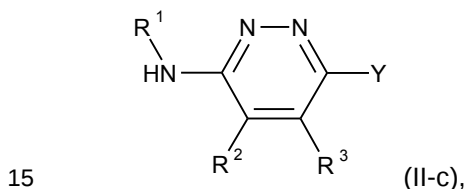
5 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y, R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

10 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-c):



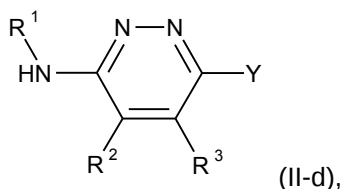
15 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y, R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

20 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

25 У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-d):



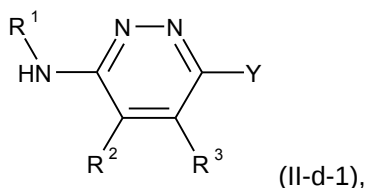
30 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

Y, R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, 3-8-членного гетероциклоалкілу або 5-9-членного гетероарилу; та

35 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₆-C₁₀ арил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-d-1):



40 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,

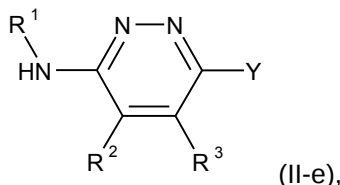
де:

Y, R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-e):



(II-e),

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

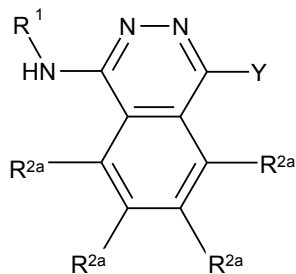
R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили;

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-f):



(II-f),

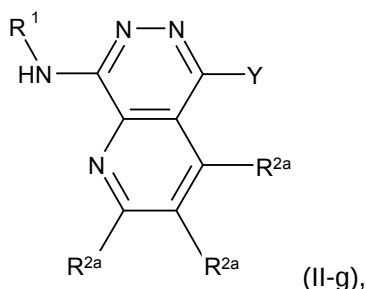
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R^{2a}, R⁴ та R⁵ описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-g):



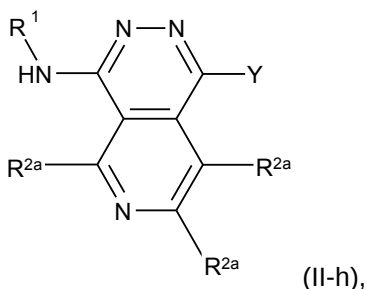
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

5 R^{2a} , R^4 та R^5 описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

10 Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-h):



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

кожен R^{2a} являє собою водень або дейтерій;

20 R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкіл), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -(3-8-членний гетероциклоалкіл) або $-(CH_2)_n$ -(5-9-членний гетероарил), де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_6 - C_{10} арилу, $-NR^5R^6$ або $-R^4OR^5$; та

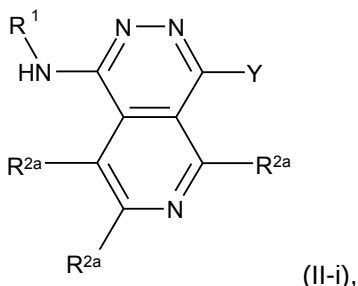
25 Y являє собою C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу або $-R^4OR^5$.

R^4 являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл;

R^5 та R^6 незалежно являють собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D; та

30 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-i):



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,

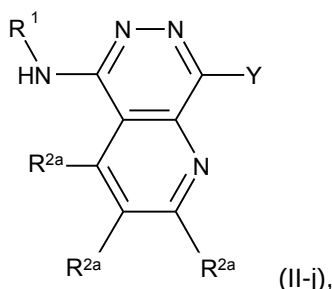
де:

R^{2a} , R^4 та R^5 описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-j):



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,

де:

R^{2a} , R^4 та R^5 описані у цьому документі, як зазначено у формулі II;

R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

Слід розуміти, що для сполук формули (I), (I'), (I'') або (II) кожен з X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n або t може бути вибраний, де це застосовно, з груп, описаних у цьому документі, та будь-яка група, описана в цьому документі, для будь-якого з X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n або t може бути об'єднана, де це застосовно, з будь-якою групою, описаною в цьому документі, для одного або більшої кількості з решти X , R^a , R^b , R^c , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n або t .

Змінні X , Y , R^a , R^b та R^c

У деяких варіантах здійснення X являє собою $N(R^a)$, O , S або $C(R^b)(R^c)$.

У деяких варіантах здійснення X являє собою $N(R^a)$.

У деяких варіантах здійснення X являє собою O .

У деяких варіантах здійснення X являє собою S .

У деяких варіантах здійснення X являє собою $C(R^b)(R^c)$.

У деяких варіантах здійснення R^a являє собою H .

У деяких варіантах здійснення R^a являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил заміщений одним або більшою кількістю з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил заміщений одним з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_3-C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил або 5-9-членний

гетероарил заміщений двома з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил заміщений трьома з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵. У деяких варіантах здійснення Y являє собою піперидиніл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

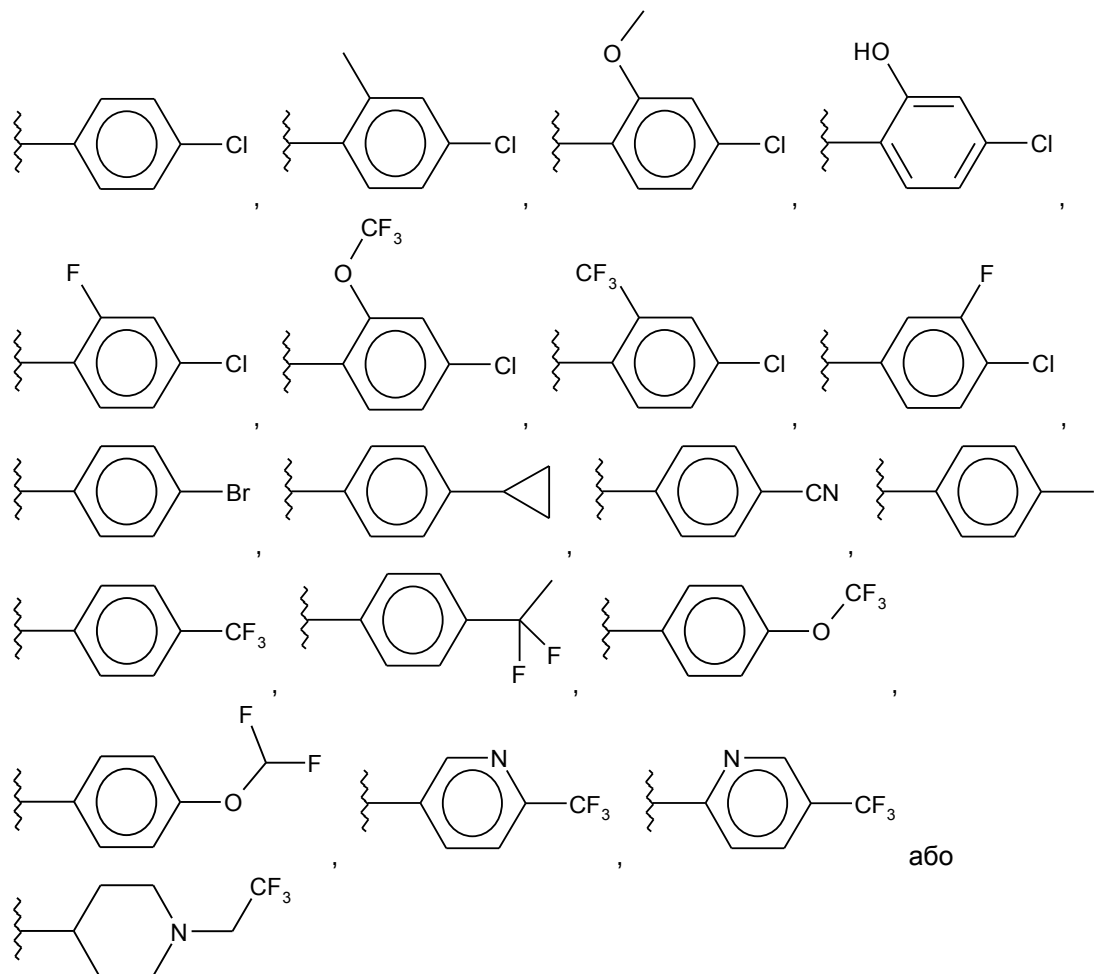
У деяких варіантах здійснення Y являє собою C₆-C₁₀ арил, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵. У деяких варіантах здійснення Y являє собою феніл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою 5-9-членний гетероарил, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵. У деяких варіантах здійснення Y являє собою піридил, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою C₆-C₁₀ арил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

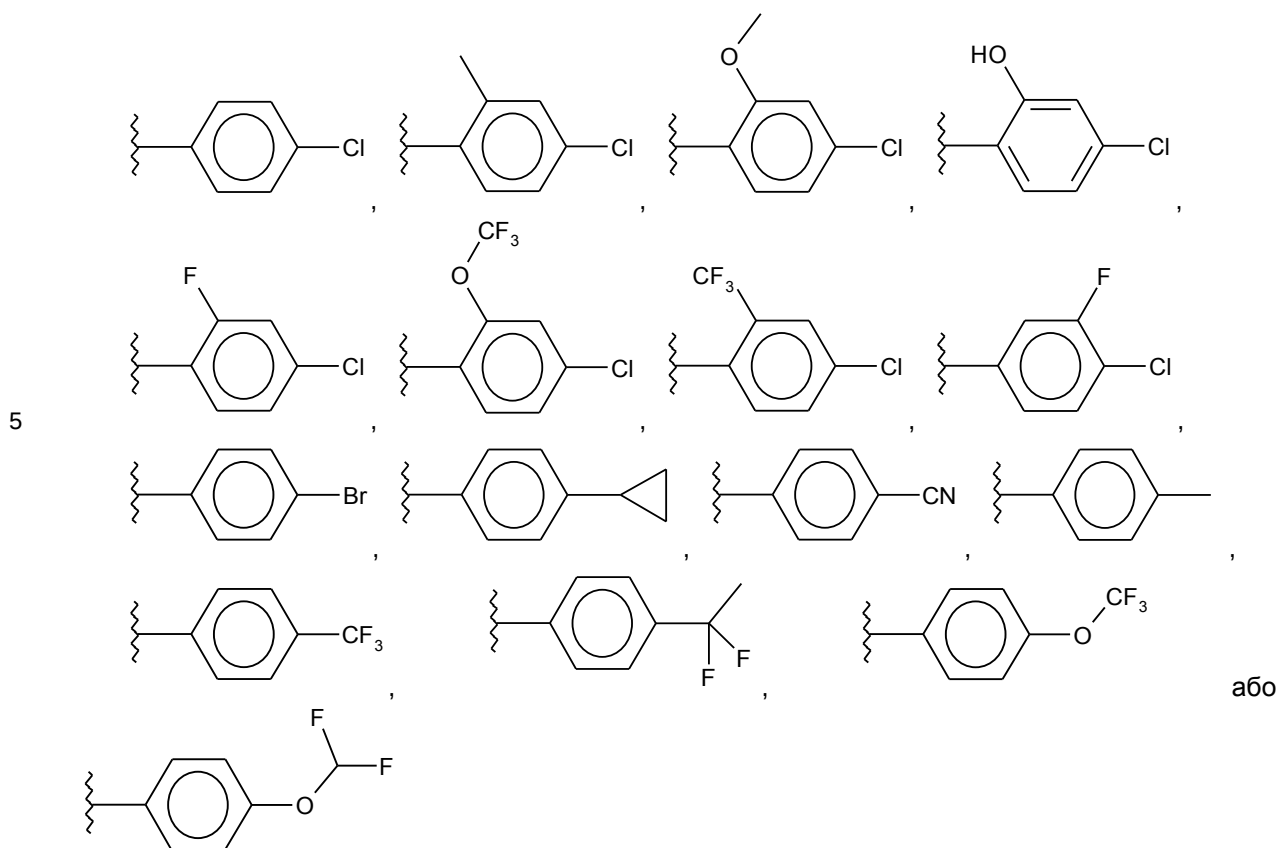
У деяких варіантах здійснення -Y являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою



або

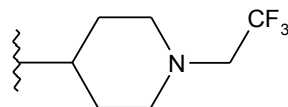
У деяких варіантах здійснення Y являє собою



10 У деяких варіантах здійснення Y являє собою



У деяких варіантах здійснення Y являє собою



15 Змінні R², R^{2a} та R³

У деяких варіантах здійснення R² являє собою гідроген.

У деяких варіантах здійснення R² являє собою C₁-C₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R² являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R³ являє собою гідроген.

20 У деяких варіантах здійснення R³ являє собою C₁-C₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R³ являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R³ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю галогенів. У деяких варіантах здійснення R³ являє собою CF₃.

25 У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють

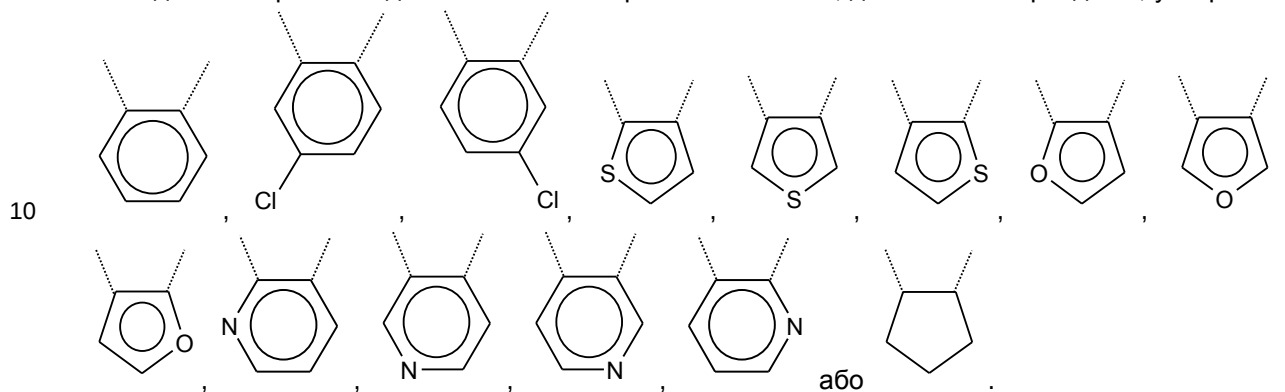
C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил заміщений одним R^{2a}.

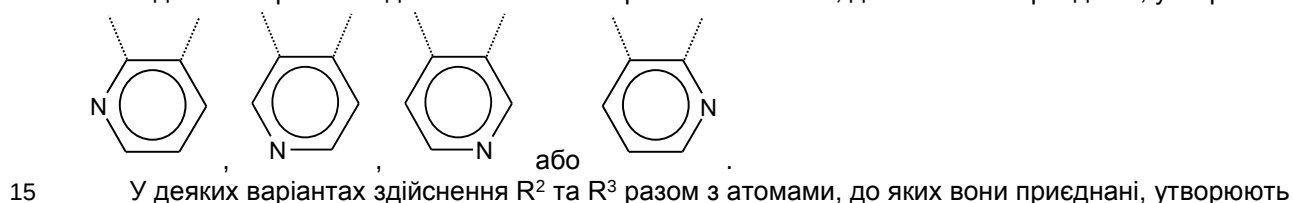
У деяких варіантах здійснення R^{2a} являє собою водень або дейтерій.

У деяких варіантах здійснення R^{2a} являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення R^{2a} являє собою Cl.

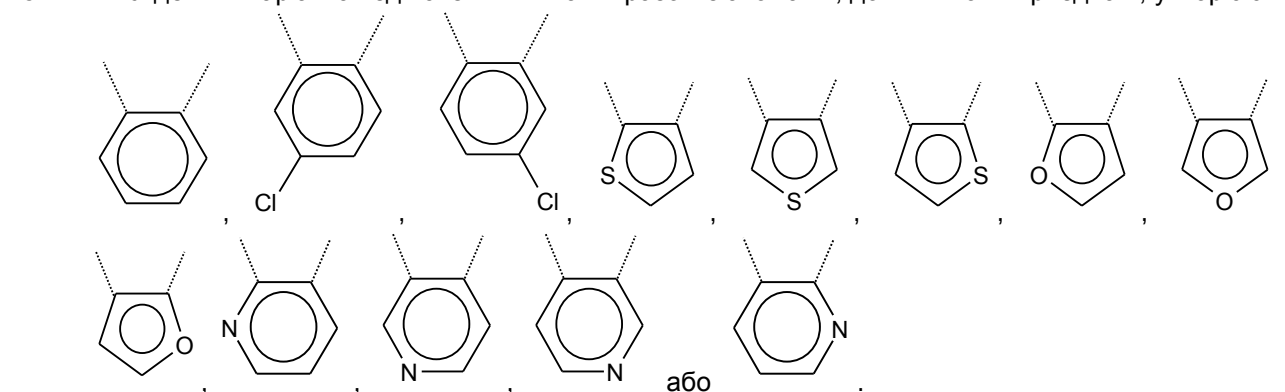
У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



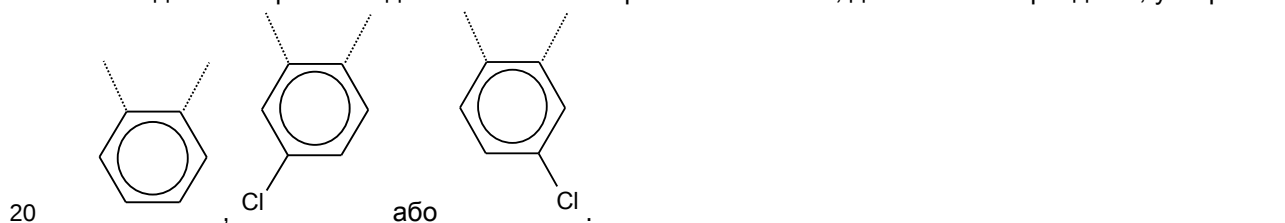
У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



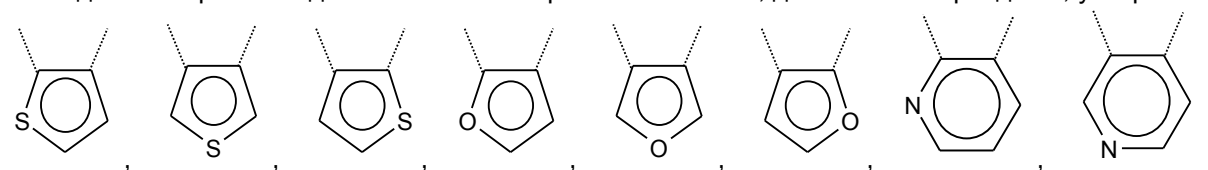
У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють

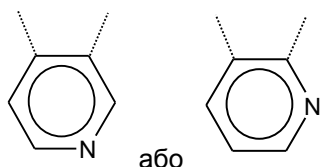


У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють

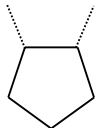


У деяких варіантах здійснення R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють





У деяких варіантах здійснення R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



5

Змінні R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n та t .

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкіл), $-(CH_2)_n$ -(3-8-членний гетероциклоалкіл), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -(5-9-членний гетероарил), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ або $-R^4SF_5$, де C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкіл), $-(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(CH_2)_n$ -(3-8-членний гетероциклоалкіл) або $-(CH_2)_n$ -(5-9-членний гетероарил), де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_6 - C_{10} арилу, $-NR^5R^6$ або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення, де R^1 являє собою $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_{10} циклоалкіл), необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-(CH_2)_n$ -(3-8-членний гетероциклоалкіл), необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл, де C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою тетрагідрофураніл.

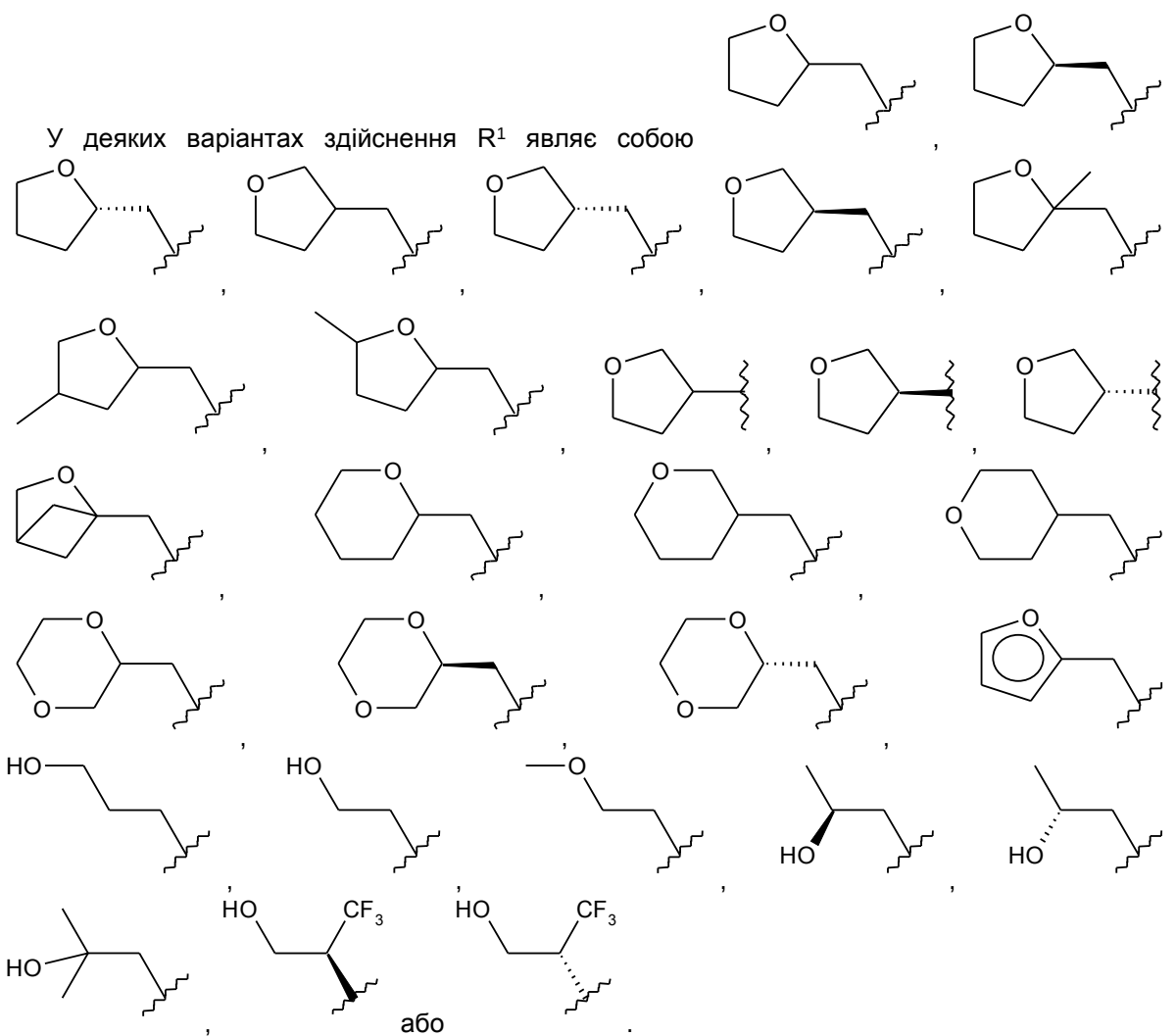
У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою 5-9-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою фураніл.

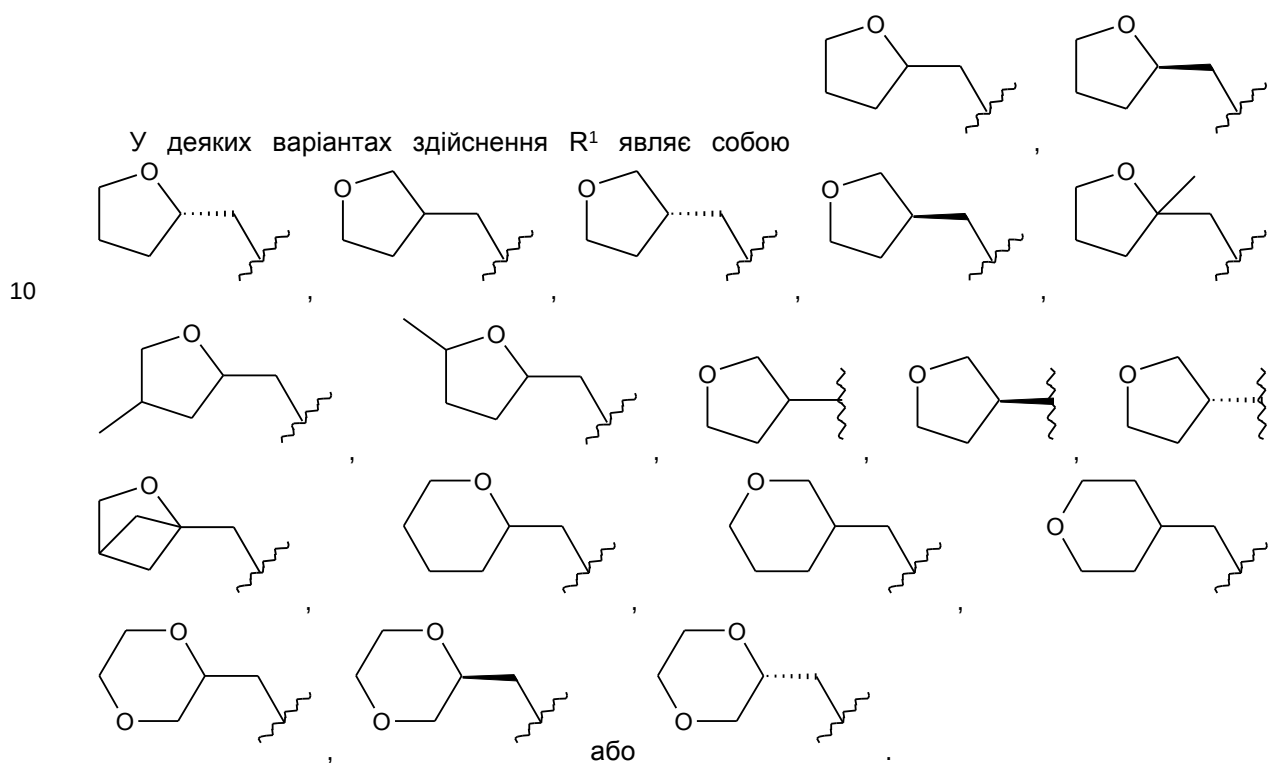
У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з CN, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

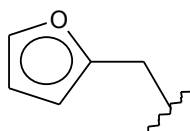
У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з CN, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою

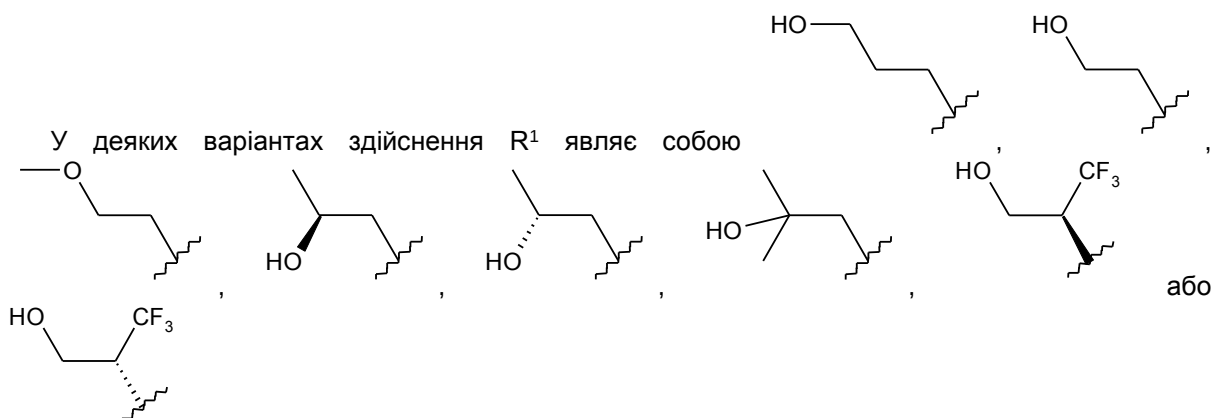


У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою





У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою



5

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою зв'язок.

10 У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою гідроген. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою метил.

15 У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

15 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил; або R^7 та R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл.

20 У деяких варіантах здійснення t дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення t дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення t дорівнює 2.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл.

25 У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

30 У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_6 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл, заміщений морфолінілом.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з CN, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

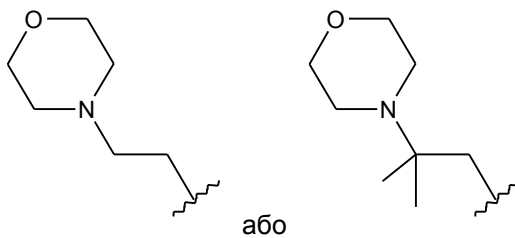
35 У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 , C_3 , C_5 або C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з CN, C_1 - C_6 алкілу або $-R^4OR^5$.

У деяких варіантах здійснення R^1 не являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений морфолінілом.

У деяких варіантах здійснення R^1 не являє собою C_1 - C_3 алкіл, заміщений морфолінілом.

У деяких варіантах здійснення R^1 не являє собою C_2 алкіл, заміщений морфолінілом.

40 У деяких варіантах здійснення R^1 не являє собою C_4 алкіл, заміщений морфолінілом.



У деяких варіантах здійснення R^1 не є

або

У деяких варіантах здійснення n дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 2. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 3. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 4.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

В деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

В деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

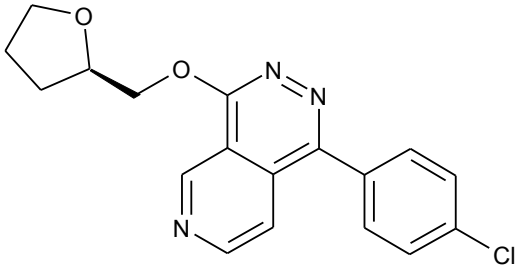
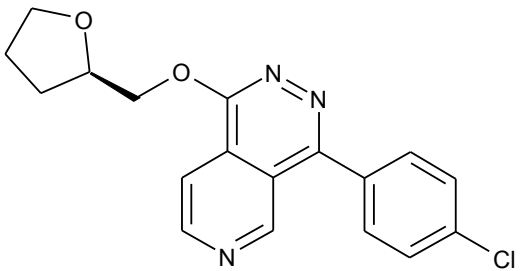
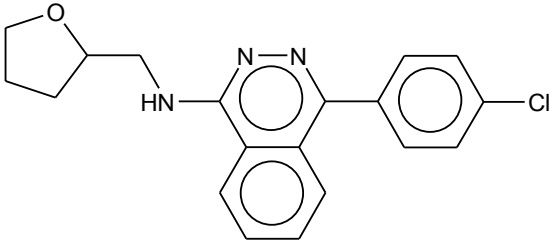
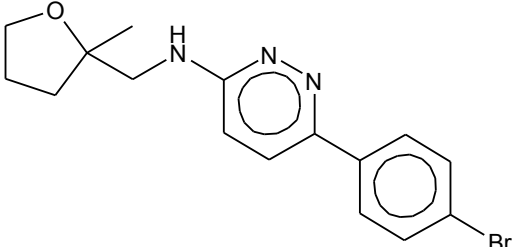
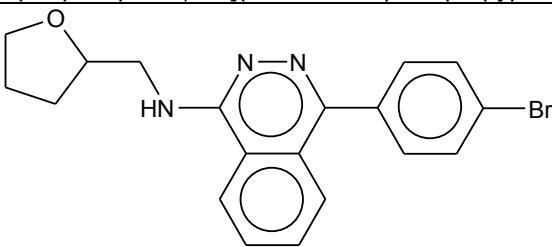
В деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 2.

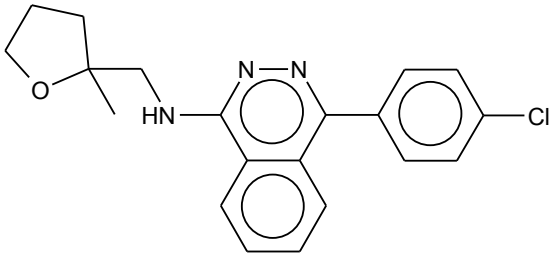
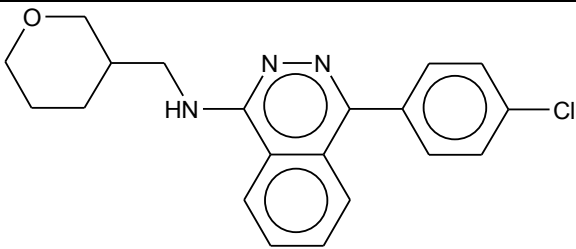
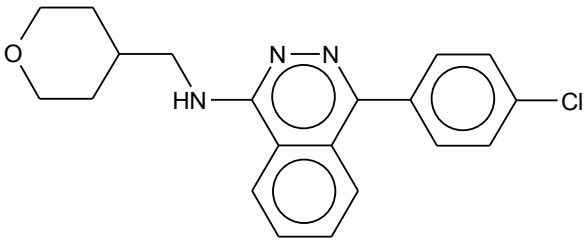
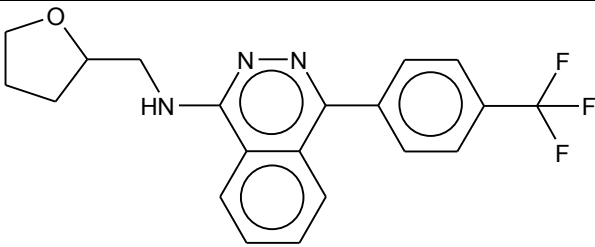
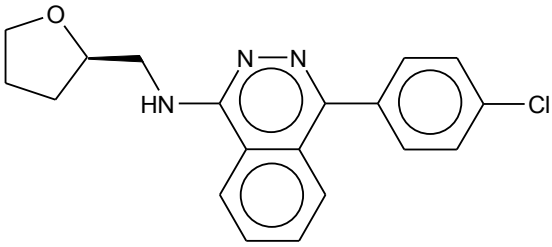
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
1	(S)-1-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	341,1
2	(S)-4-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	341,2

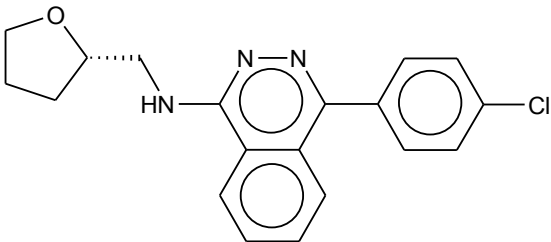
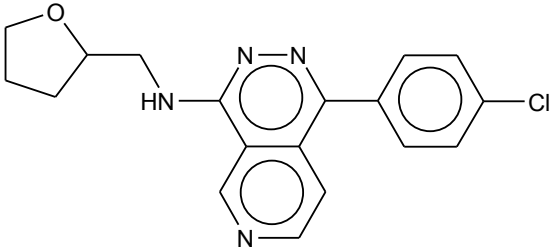
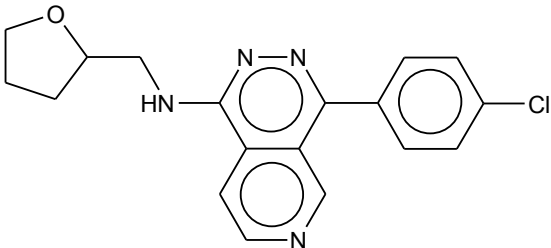
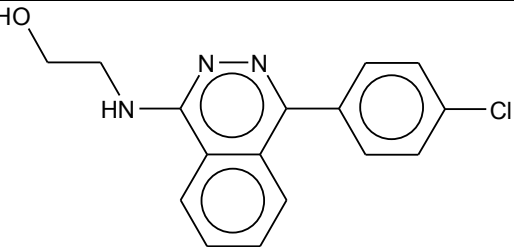
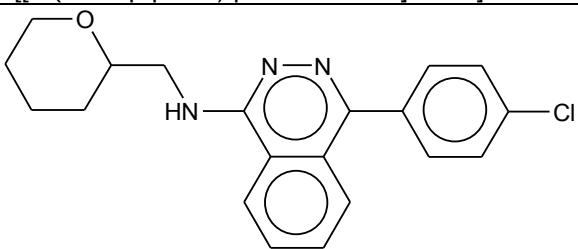
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
3	 (R)-1-(4-хлорфеніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазин	342,0
4	 (R)-4-(4-хлорфеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазин	342,0
5	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)фталазин-1-амін	342,2
6	 6-(4-бромфеніл)-N-[(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)метил]піридазин-3-амін	349,9
7	 4-(4-бромфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)фталазин-1-амін	386,1

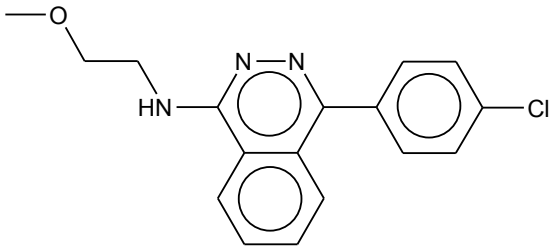
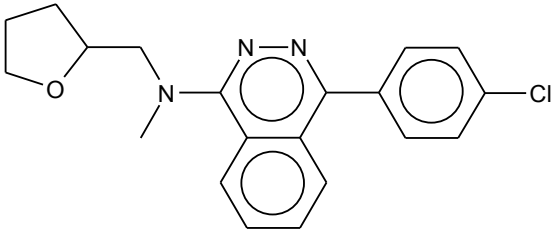
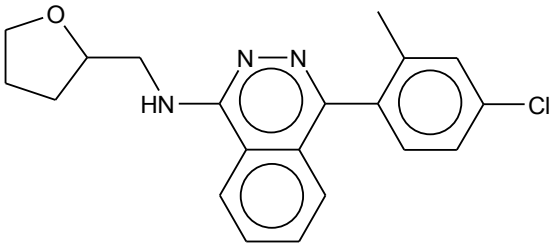
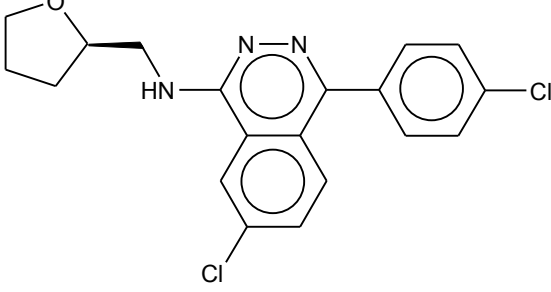
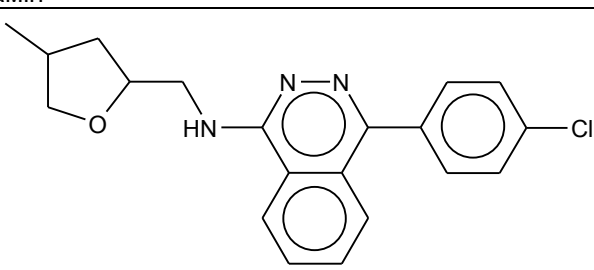
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
8	 4-(4-хлорфеніл)-N-[(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)метил]фталазин-1-амін	354,3
9	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідропіран-3-ілметил)фталазин-1-амін	356,2
10	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)фталазин-1-амін	356,1
11	 N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4-[4-(трифторметил)феніл]фталазин-1-амін	375,3
12	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фталазин-1-амін	340,1

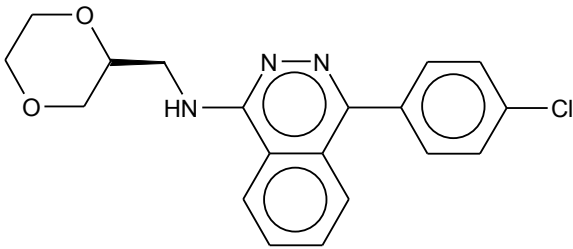
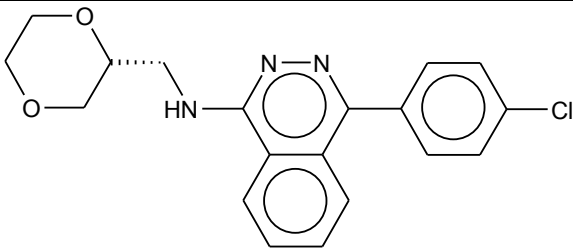
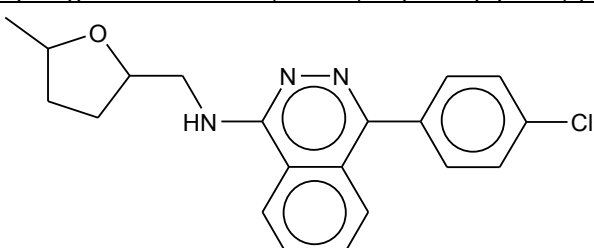
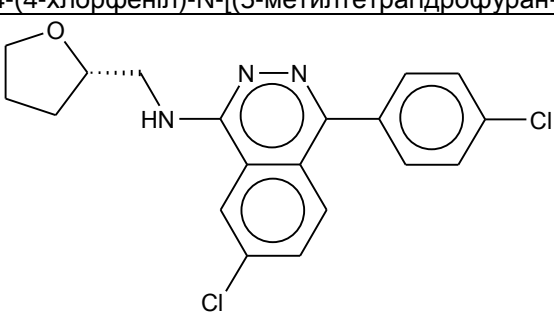
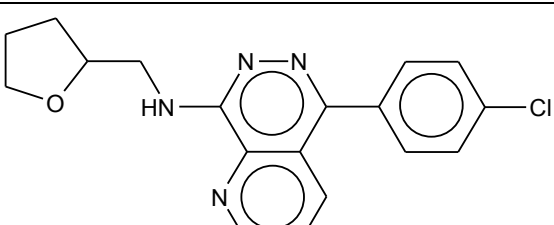
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
13	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фталазин-1-амін	340,2
14	 1-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	341,1
15	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	341,2
16	 2-[[4-(4-хлорфеніл)фталазин-1-іл]аміно]етанол	302,1
17	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідропіран-2-ілметил)фталазин-1-амін	356,1

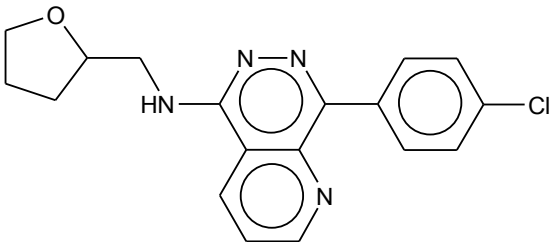
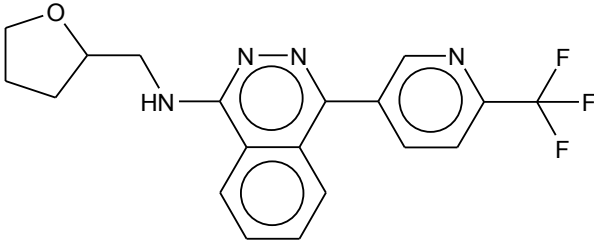
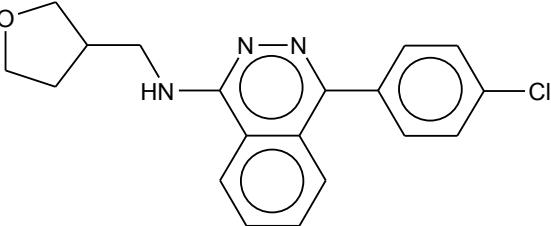
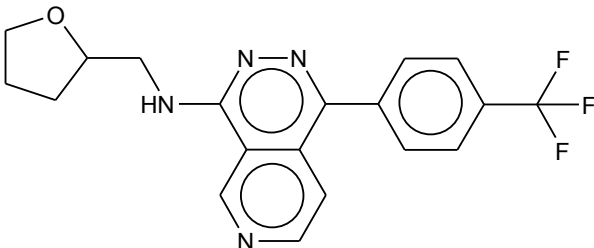
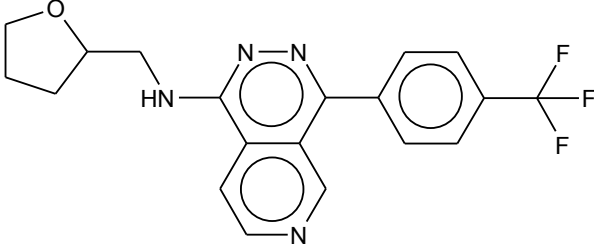
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
18	 4-(4-хлорфеніл)-N-(2-метоксиетил)фталазин-1-амін	315,9
19	 4-(4-хлорфеніл)-N-метил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)фталазин-1-амін	354,1
20	 4-(4-хлор-2-метилфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)фталазин-1-амін	354,2
21	 7-хлор-4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фталазин-1-амін	374,2
22	 4-(4-хлорфеніл)-N-[(4-метилтетрагідрофуран-2-іл)метил]фталазин-1-амін	356,0

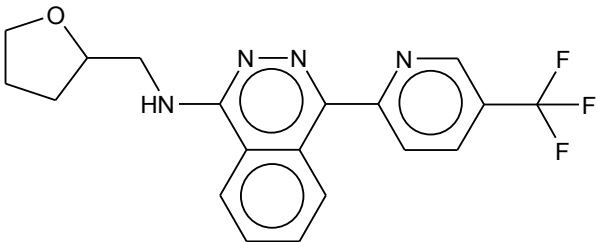
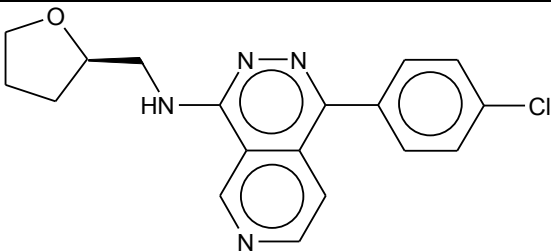
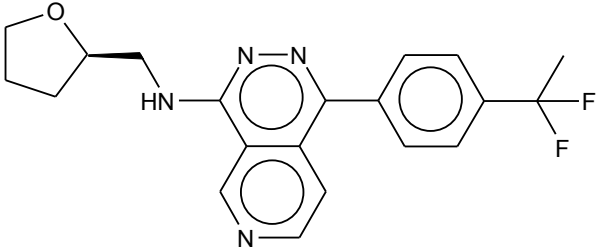
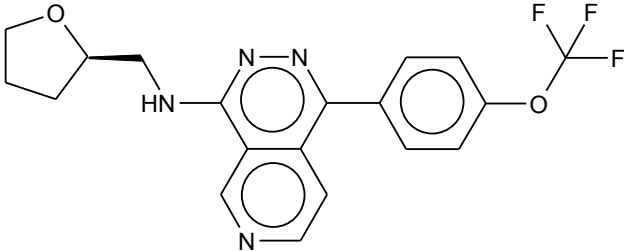
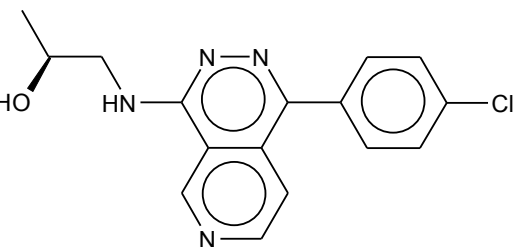
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
23	 (R)-N-((1,4-діоксан-2-іл)метил)-4-(4-хлорфеніл)фталазин-1-амін	356,3
24	 (S)-N-((1,4-діоксан-2-іл)метил)-4-(4-хлорфеніл)фталазин-1-амін	356,1
25	 4-(4-хлорфеніл)-N-[(5-метилтетрагідрофуран-2-іл)метил]фталазин-1-амін	354,1
26	 7-хлор-4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фталазин-1-амін	374
27	 5-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піридо[2,3-d]піридазин-8-амін	341

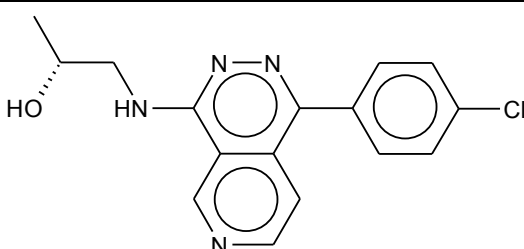
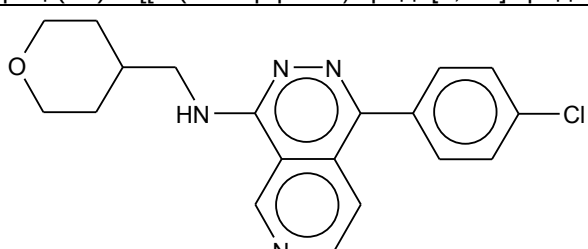
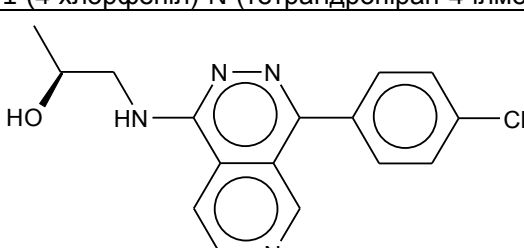
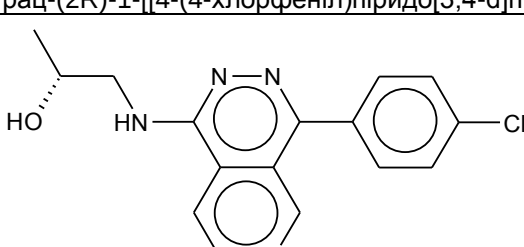
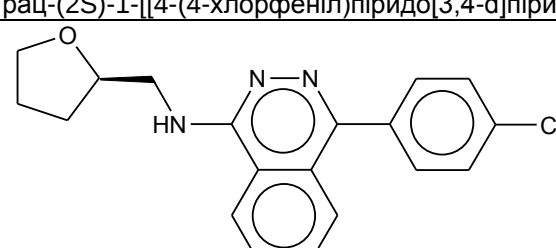
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
28	 8-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піrido[2,3-d]піридазин-5-амін	341,1
29	 N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4-[6-(трифторметил)-3-піридил]фталазин-1-амін	375,1
30	 4-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-3-ілметил)фталазин-1-амін	342,0
31	 N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1-[4-(трифторметил)феніл]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін	375,2
32	 N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4-[4-(трифторметил)феніл]піrido[3,4-d]піридазин-1-амін	375,2

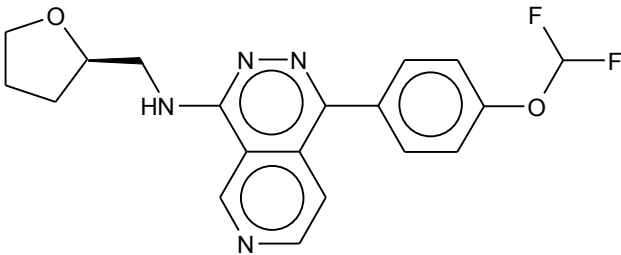
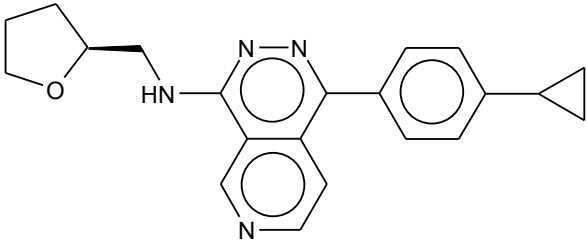
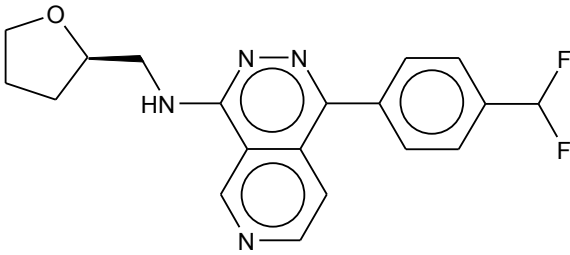
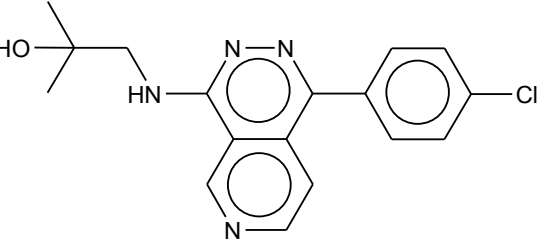
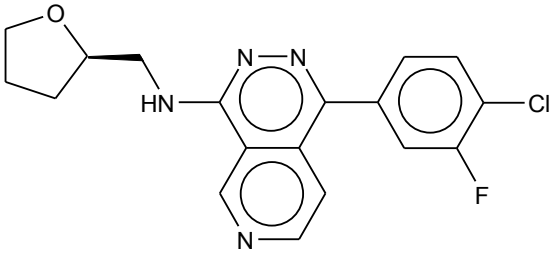
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
33	 N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4-[5-(трифторметил)-2-піридил]фталазин-1-амін	375,1
34	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	341
35	 1-[4-(1,1-дифторетил)феніл]-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	371,4
36	 N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]-1-[4-(трифторметокси)феніл]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	391,1
37	 рац-(2R)-1-[[1-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]пропан-2-ол	315,1

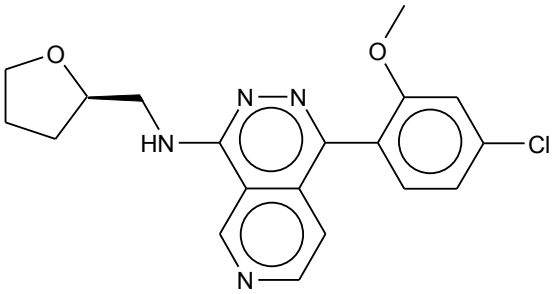
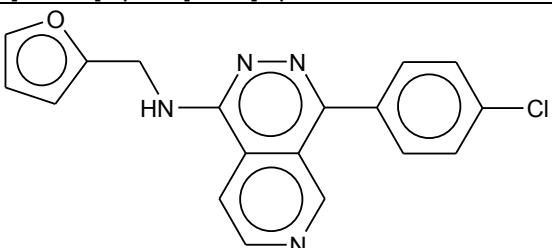
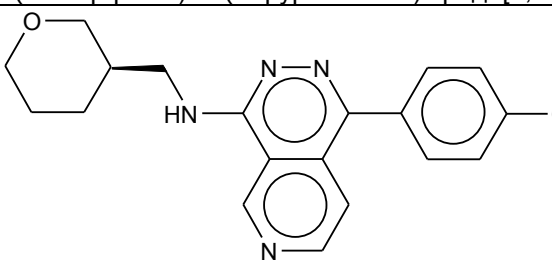
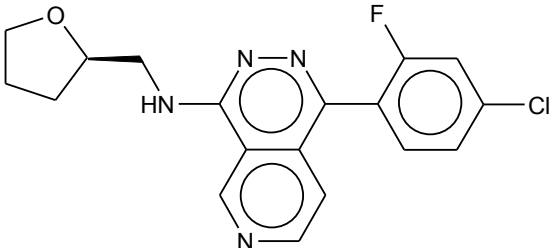
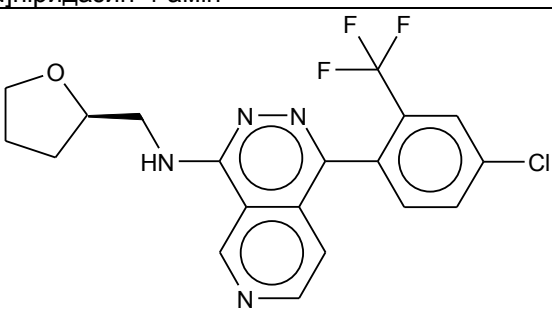
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
38	 рац-(2S)-1-[[1-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]пропан-2-ол	315,1
39	 1-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	355,1
40	 рац-(2R)-1-[[4-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл]аміно]пропан-2-ол	315,1
41	 рац-(2S)-1-[[4-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл]аміно]пропан-2-ол	315
42	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	341,1

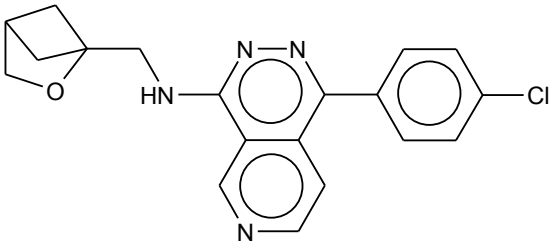
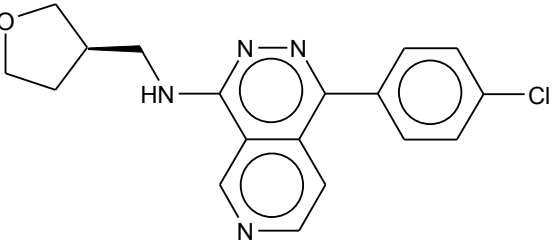
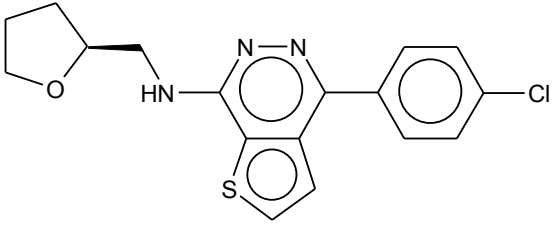
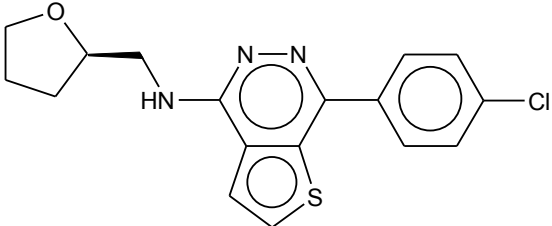
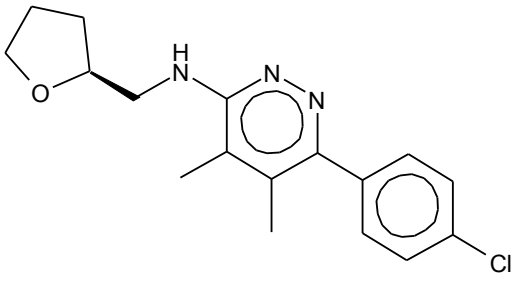
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
43	 1-[4-(дифторметокси)феніл]-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	373,2
44	 1-(4-циклопропілфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	347,2
45	 1-[4-(дифторметил)феніл]-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	357,1
46	 1-[[1-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]-2-метилпропан-2-ол	329,1
47	 1-(4-хлор-3-фторфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	359

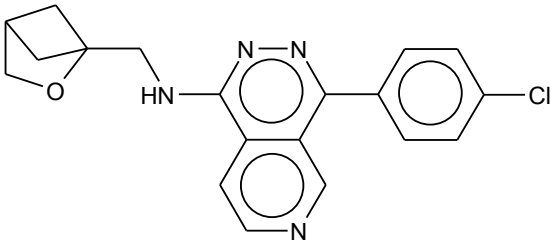
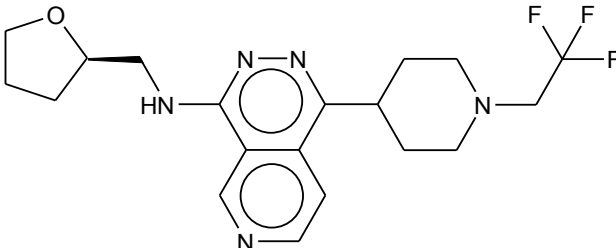
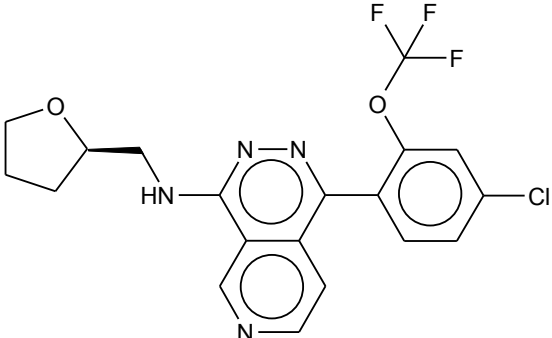
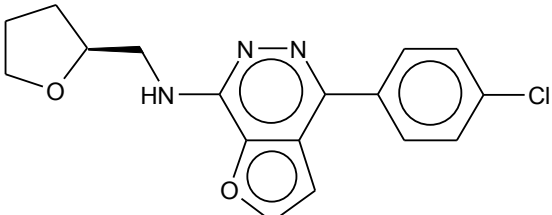
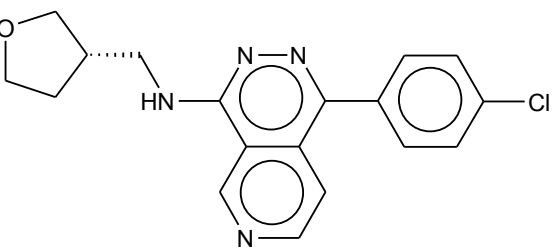
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
48	 1-(4-хлор-2-метоксифеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	371,1
49	 4-(4-хлорфеніл)-N-(2-фурилметил)піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	337
50	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(3R)-тетрагідропіран-3-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	355,1
51	 1-(4-хлор-2-фторфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	359,1
52	 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	409,2

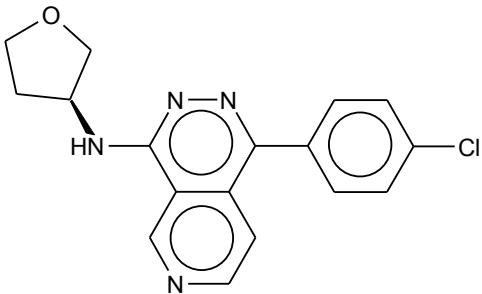
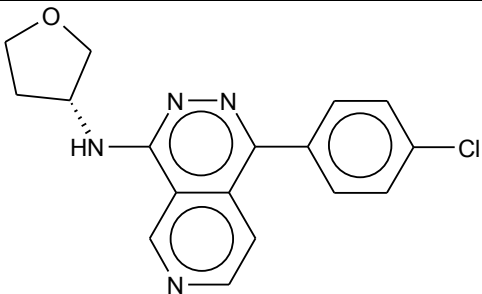
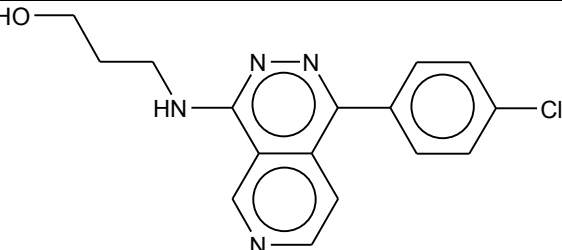
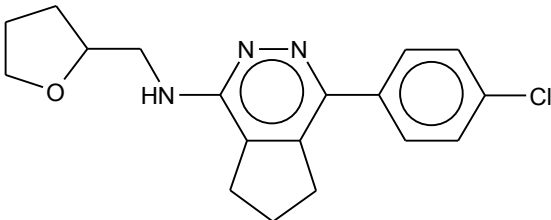
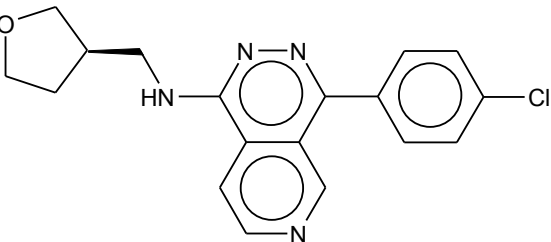
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
53	 1-(4-хлорфеніл)-N-(2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілметил)піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	353,1
54	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	341,2
55	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]тієно[2,3-d]піридазин-7-амін	346
56	 7-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]тієно[2,3-d]піридазин-4-амін	346,1
57	 6-(4-хлорфеніл)-4,5-диметил-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридазин-3-амін	318,2

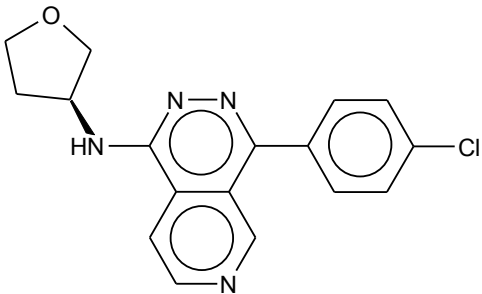
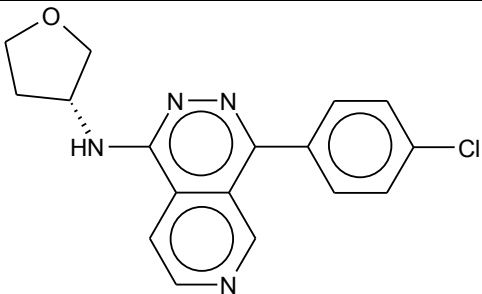
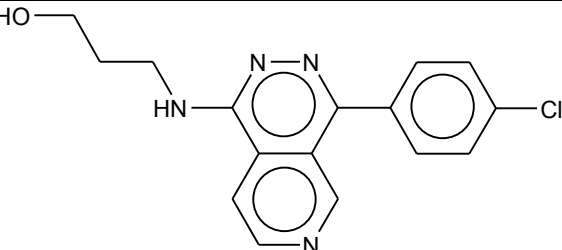
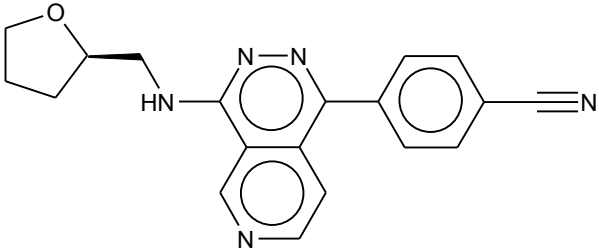
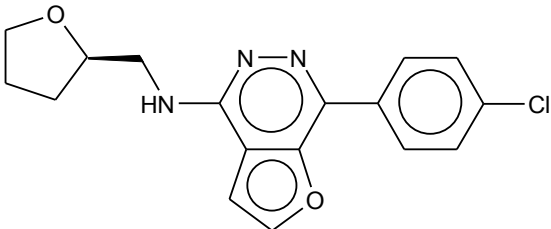
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
58	 4-(4-хлорфеніл)-N-(2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілметил)піrido[3,4-d]піридазин-1-амін	353,1
59	 N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]-1-[1-(2,2,2-трифторетил)-4-піперидил]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін	396,1
60	 1-[4-хлор-2-(трифторметокси)феніл]-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін	425,2
61	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фууро[2,3-d]піридазин-7-амін	330
62	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]метил]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін	341,1

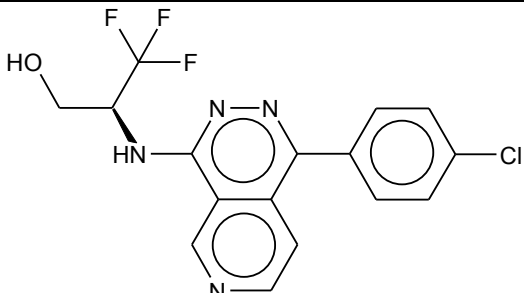
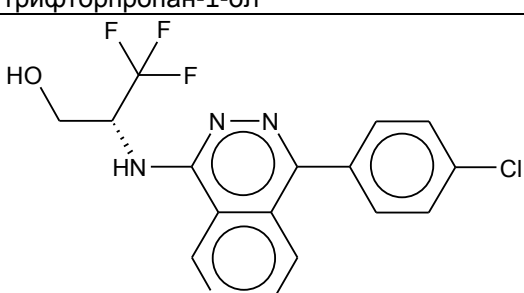
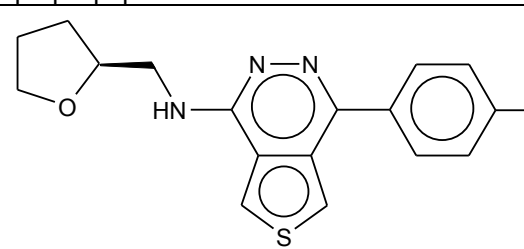
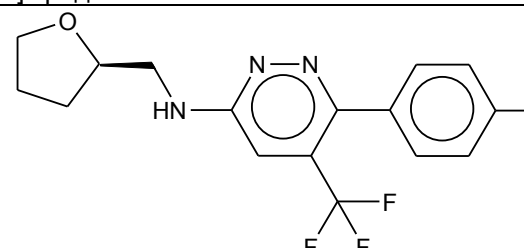
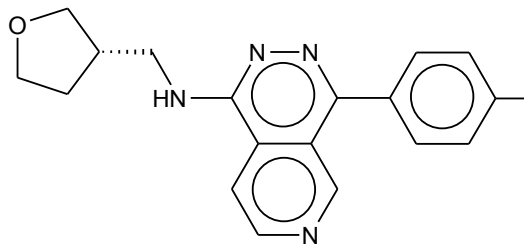
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
63	 1-(4-хлорфеніл)-N-[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	327,1
64	 1-(4-хлорфеніл)-N-[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	327
65	 3-[[1-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]пропан-1-ол	315,2
66	 1-(4-хлорфеніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-4-амін	330,1
67	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	341,1

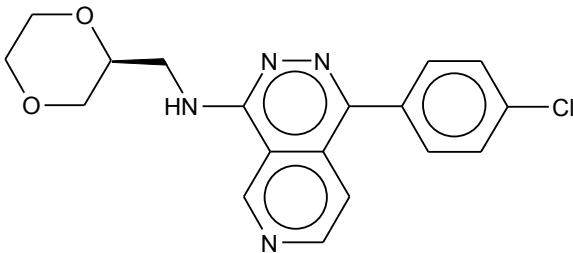
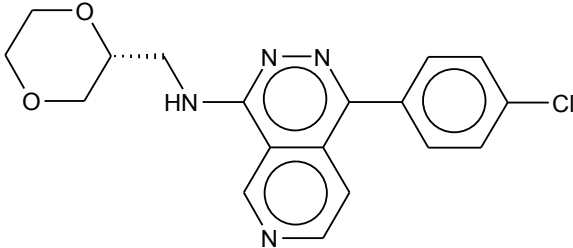
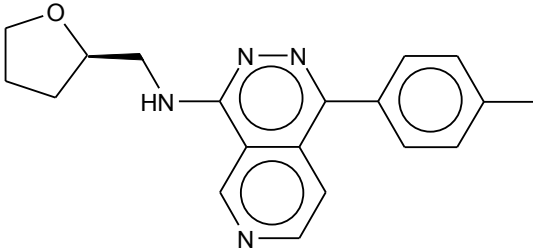
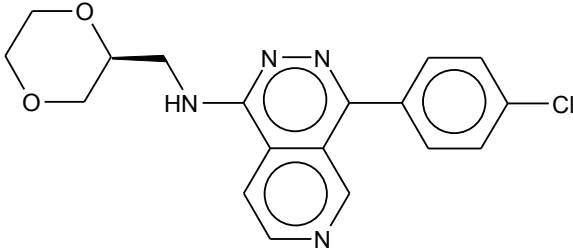
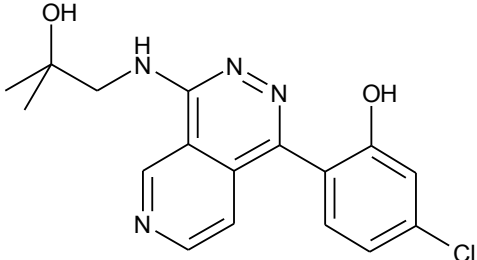
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
68	 4-(4-хлорфеніл)-N-[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	327,1
69	 4-(4-хлорфеніл)-N-[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	327
70	 3-[[4-(4-хлорфеніл)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл]аміно]пропан-1-ол	315,1
71	 4-[4-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метиламіно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл]бензонітрил	332,3
72	 7-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]фуоро[2,3-d]піридазин-4-амін	330

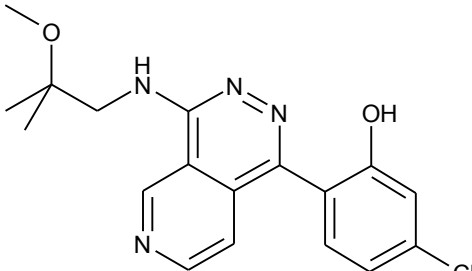
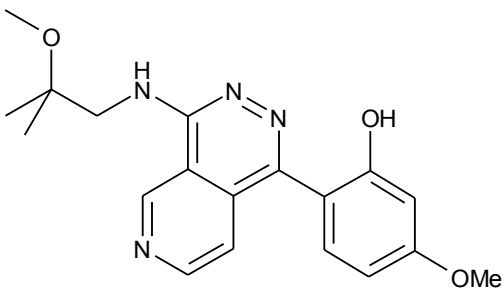
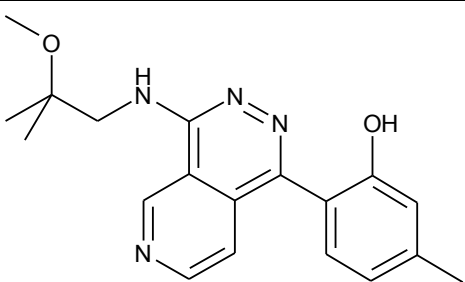
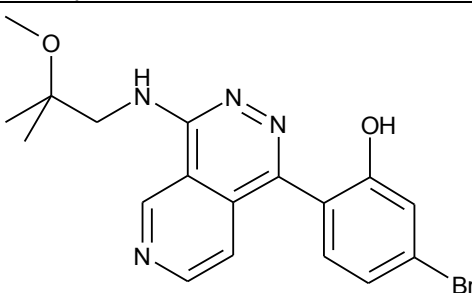
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
73	 рац-(2R)-2-[[1-(4-хлорфеніл)піrido[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]-3,3,3-трифторпропан-1-ол	369
74	 рац-(2S)-2-[[1-(4-хлорфеніл)піrido[3,4-d]піридазин-4-іл]аміно]-3,3,3-трифторпропан-1-ол	369,1
75	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]тієно[3,4-d]піридазин-4-амін	346,1
76	 6-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]-5-(трифторметил)піридазин-3-амін	358,2
77	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]метил]піrido[3,4-d]піридазин-1-амін	341,1

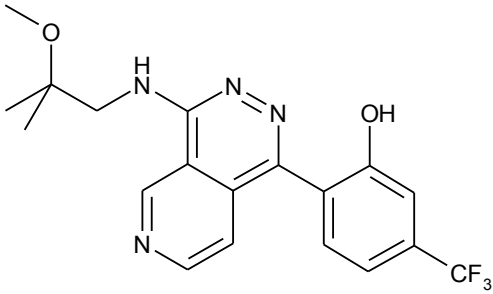
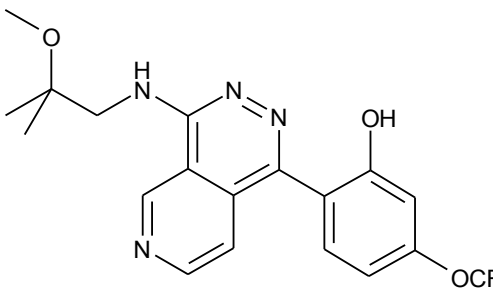
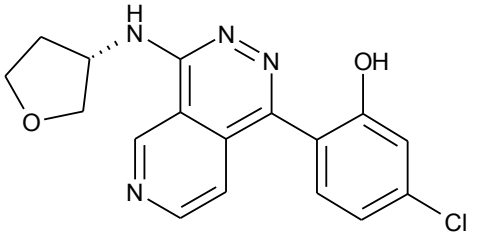
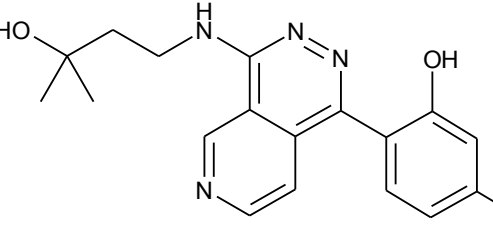
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
78	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2S)-1,4-діоксан-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	357,2
79	 1-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2R)-1,4-діоксан-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	357,1
80	 1-(п-толіл)-N-[[рац-(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін	321,3
81	 4-(4-хлорфеніл)-N-[[рац-(2S)-1,4-діоксан-2-іл]метил]піридо[3,4-d]піридазин-1-амін	357,1
82	 5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	345,1

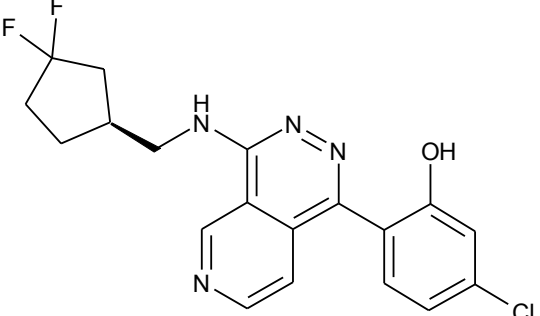
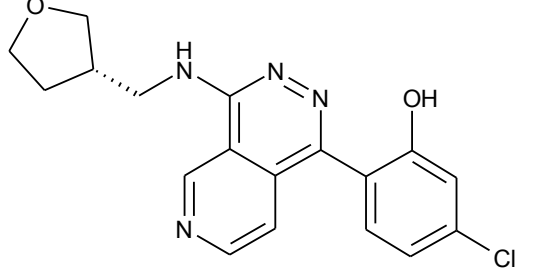
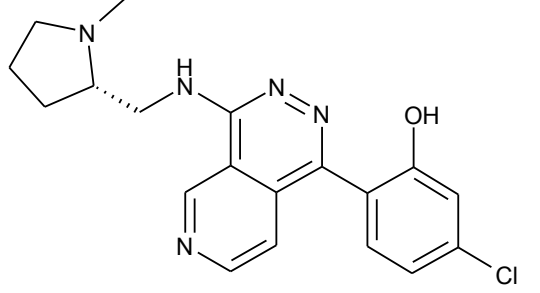
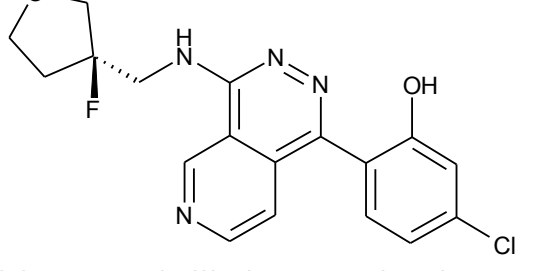
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
83	 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	359,2
84	 5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	355,0
85	 2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-метилфенол	339,2
86	 5-бром-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	403,1

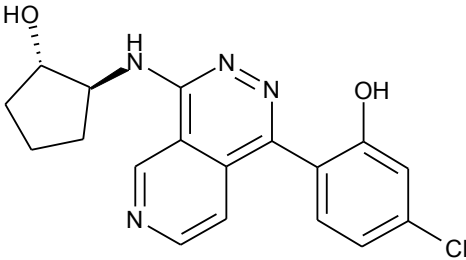
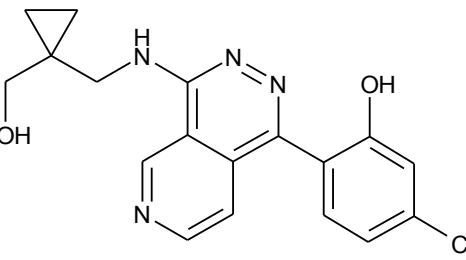
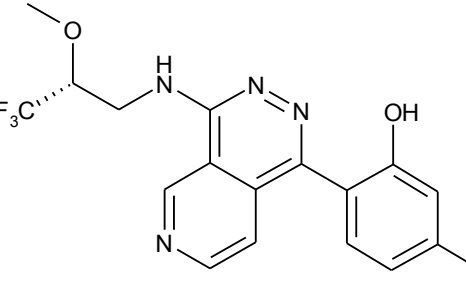
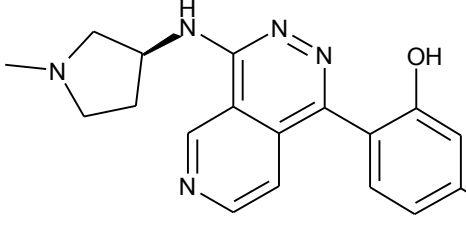
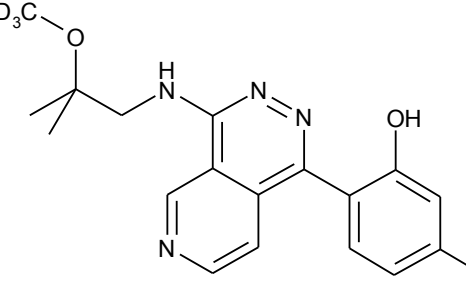
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
87	 2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметил)фенол	393,2
88	 2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметокси)фенол	409,1
89	 (S)-5-хлор-2-(4-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	343,1
90	 5-хлор-2-(4-((3-гідрокси-3-метилбутил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	359,0

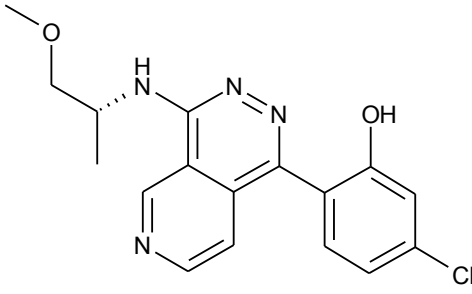
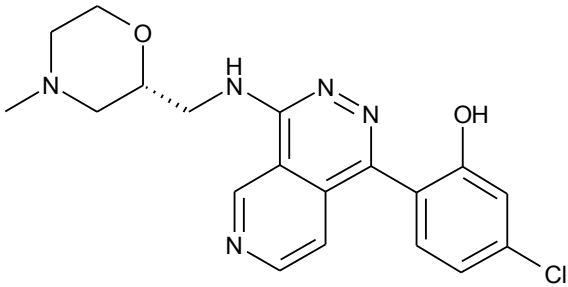
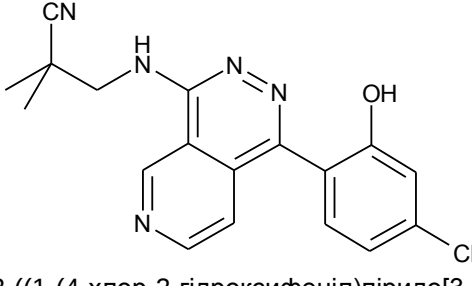
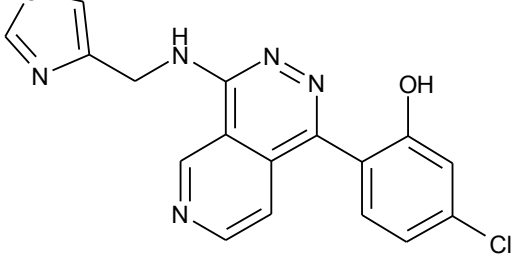
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
91	 (S)-5-хлор-2-(4-(((3,3-дифторциклопентил)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	391,1
92	 (S)-5-хлор-2-(4-(((тетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,2
93	 (S)-5-хлор-2-(4-(((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	370,2
94	 (R)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	375,1

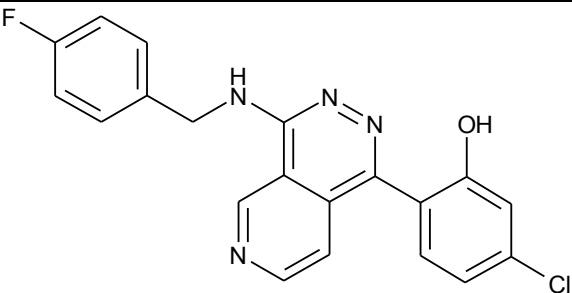
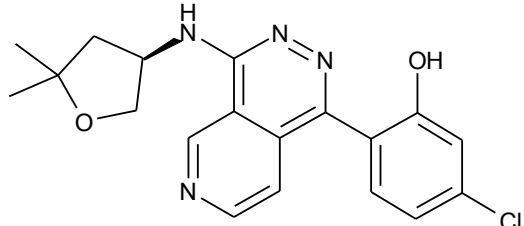
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
95	 5-хлор-2-(4-(((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,0
96	 5-хлор-2-(4-(((1-(гідроксиметил)циклопропіл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,0
97	 (R)-5-хлор-2-(4-((3,3,3-трифтор-2-метоксипропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	399,1
98	 (S)-5-хлор-2-(4-((1-метилпіролідин-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	356,2
99	 5-хлор-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	362,0

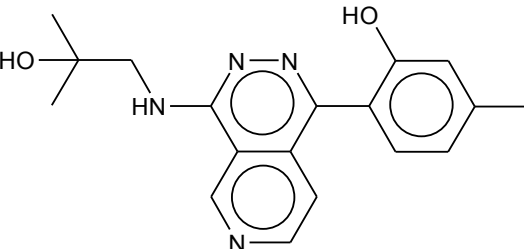
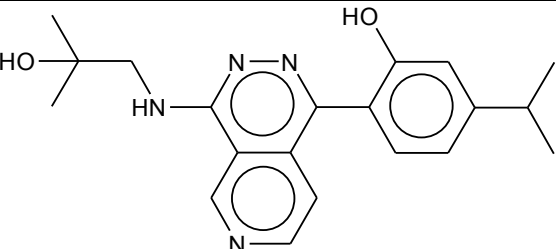
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
100	 (R)-5-хлор-2-(4-((1-метоксипропан-2-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	344,9
101	 (R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолін-2-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	386,2
102	 3-((1-(4-хлор-2-гідроксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл)аміно)-2,2-диметилпропаннітрил	354,1
103	 (R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолін-2-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	354,1

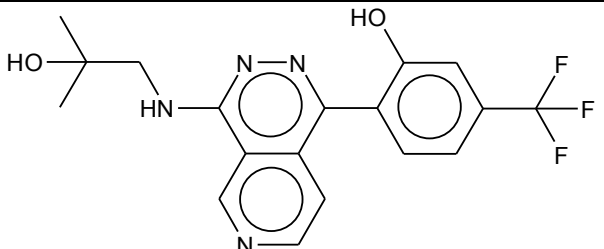
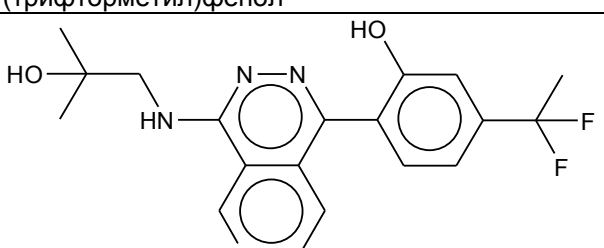
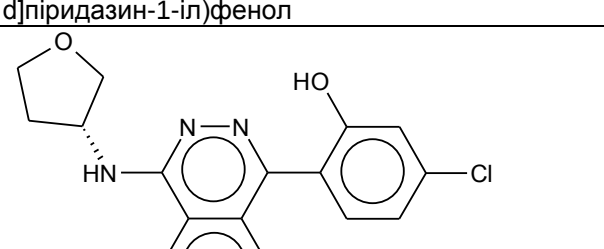
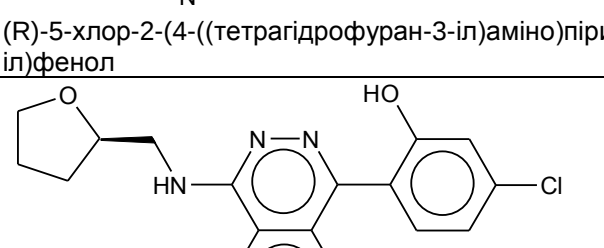
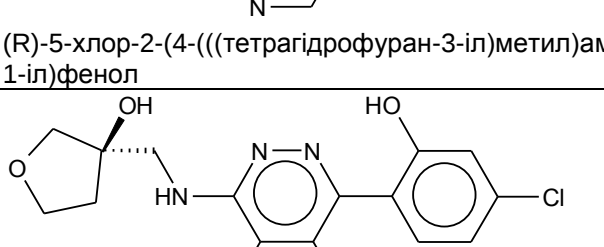
Таблиця 1

Сп. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
104	 5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	381,1
105	 (R)-5-хлор-2-(4-((5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	371,1

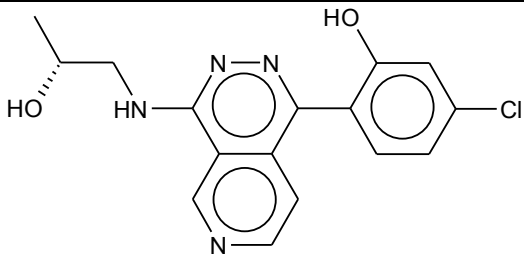
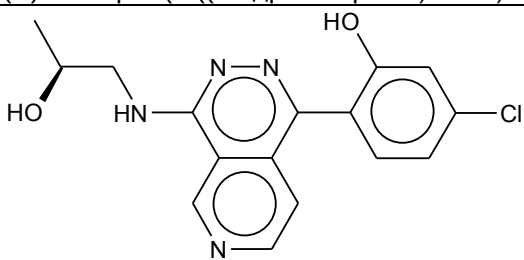
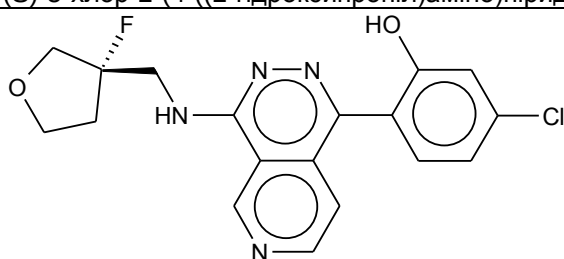
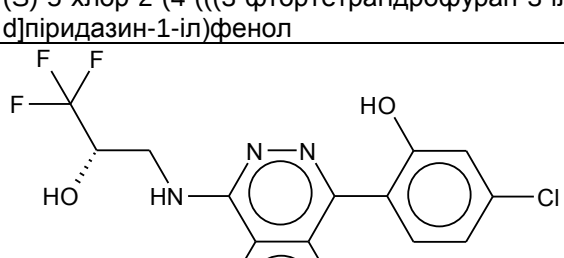
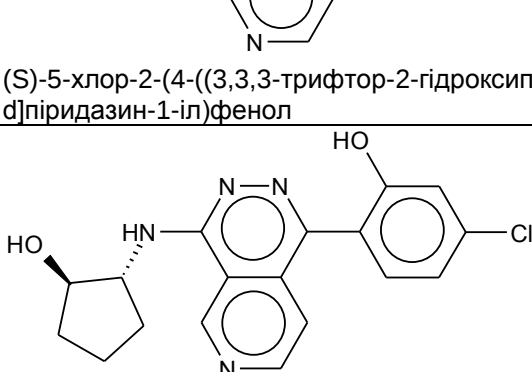
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
106	 2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-метилфенол	325,2
107	 2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-ізопропілфенол	353,2

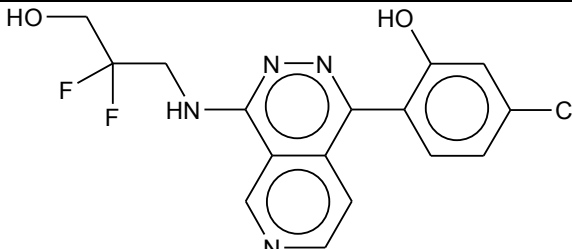
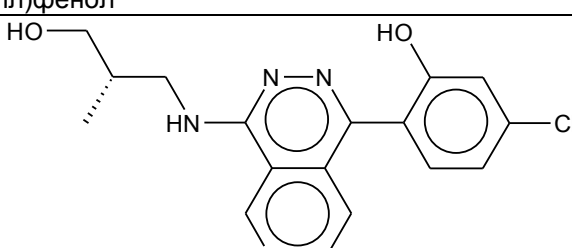
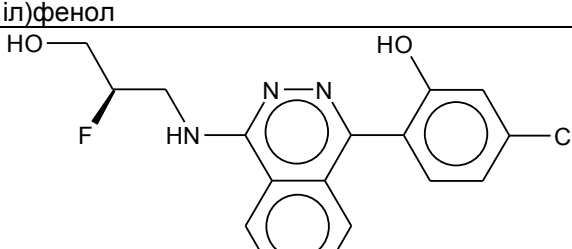
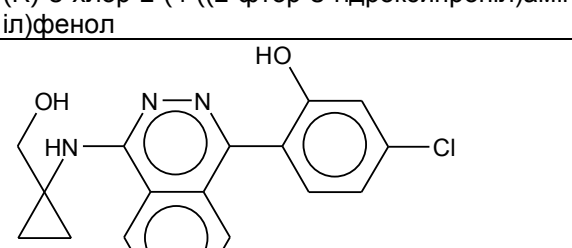
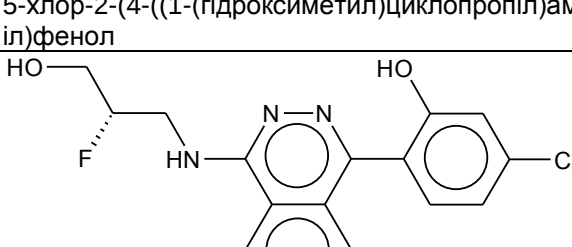
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
108	 2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметил)фенол	379,1
109	 5-(1,1-дифторетил)-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	375,2
110	 (R)-5-хлор-2-(4-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	343,1
111	 (R)-5-хлор-2-(4-(((тетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,2
112	 (R)-3-(((1-(4-хлор-2-гідроксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл)аміно)метил)тетрагідрофуран-3-ол	373,1

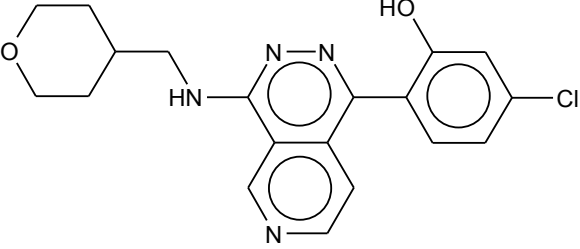
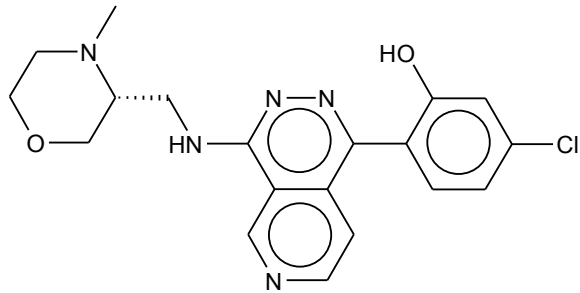
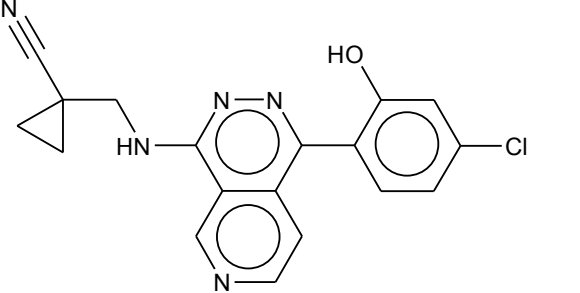
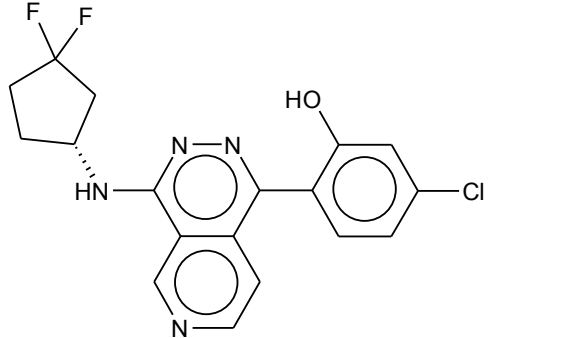
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
113	 (R)-5-хлор-2-(4-((2-гідроксипропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	331,1
114	 (S)-5-хлор-2-(4-((2-гідроксипропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	331,2
115	 (S)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	375,1
116	 (S)-5-хлор-2-(4-((3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	385,0
117	 5-хлор-2-(4-(((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,1

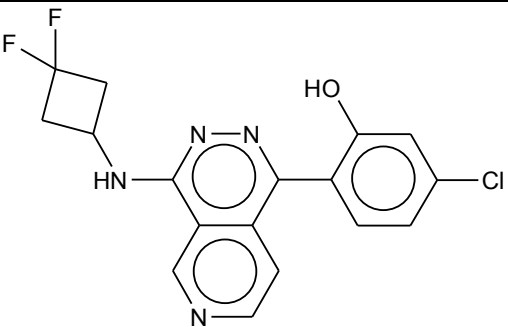
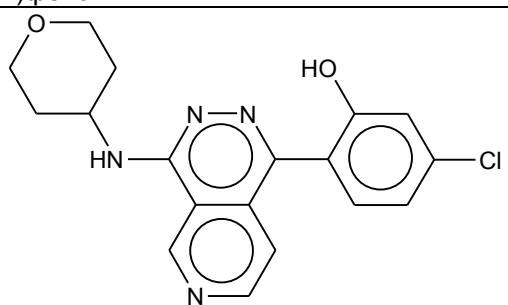
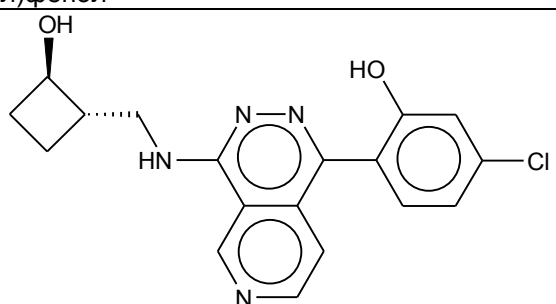
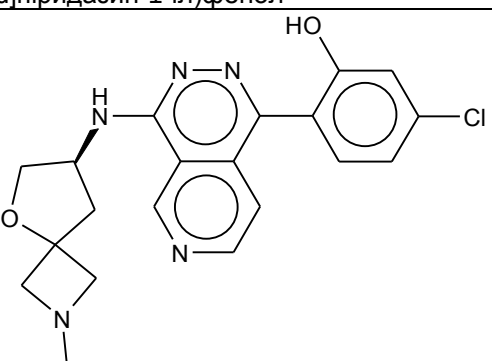
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
118	 5-хлор-2-(4-((2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	367,1
119	 (S)-5-хлор-2-(4-((3-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	345,1
120	 (R)-5-хлор-2-(4-((2-фтор-3-гідроксипропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	349,1
121	 5-хлор-2-(4-((1-гідроксиметил)циклопропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	343,0
122	 (S)-5-хлор-2-(4-((2-фтор-3-гідроксипропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	349,1

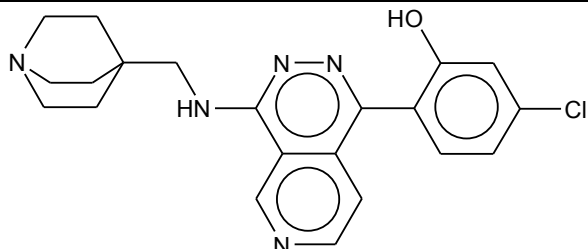
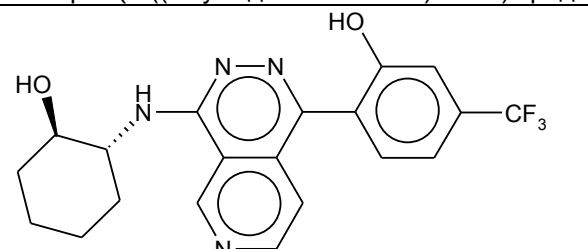
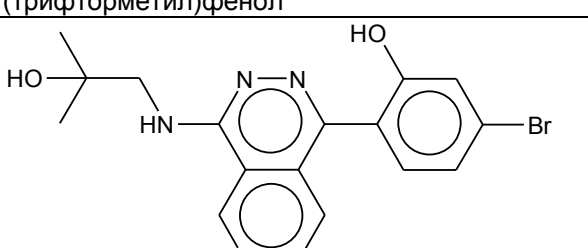
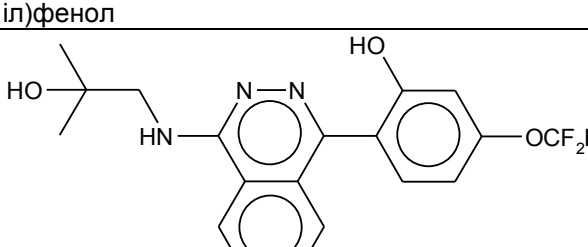
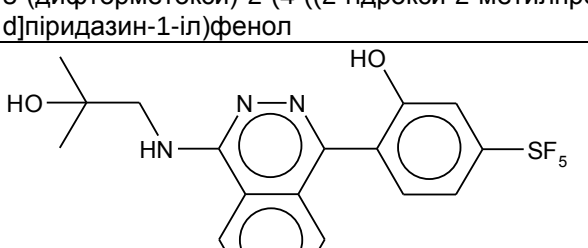
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
123	 5-хлор-2-(4-(((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	371,1
124	 (R)-5-хлор-2-(4-(((4-метилморфолін-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	386,1
125	 1-(((1-(4-хлор-2-гідроксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл)аміно)метил)циклопропан-1-карбонітрил	352,0
126	 (R)-5-хлор-2-(4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	377,1

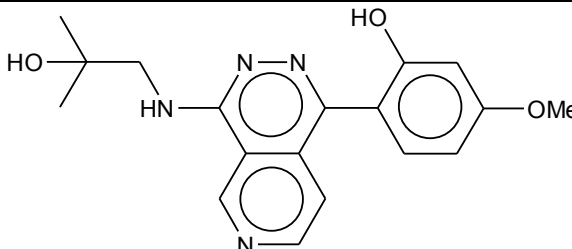
Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
127	 5-хлор-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	363,1
128	 5-хлор-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	357,0
129	 5-хлор-2-4-((((1S, 2R)-2-гідроксициклобутил)метил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	356,9
130	 (S)-5-хлор-2-4-((2-метил-5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-7-іл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	398,2

Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
131	 5-хлор-2-(4-((хінуклідин-4-ілметил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	396,2
132	 2-(4-(((1R,2R)-2-гідроксициклогексил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметил)фенол	405,2
133	 5-бром-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	391,1
134	 5-(дифторметокси)-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол	377,2
135	 2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(пентафтор-І6-сульфанеїл)фенол	437,1

Таблиця 2

Спол. №	Структура	МС (ІЕР; m/z; M+H)
136	 2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-метоксифенол	341,1

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 1-81 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 1-81 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 1-81.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 82-105 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 82-105 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 82-105.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 106-136 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 106-136 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 106-136.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 або 77-136 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 або 77-136 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 або 77-136.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 55-56, 61, 72 або 75 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 55-56, 61, 72 або 75 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 55-56, 61, 72 або 75.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 5, 7-13, 16-26, 29-30 або 33 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 5, 7-13, 16-26, 29-30 або 33 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 5, 7-13, 16-26, 29-30 або 33.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 66 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

В деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 66 або її фармацевтично прийнятної солі.

В деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 66.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 6, 57 або 76 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з будь-якої сполуки 6, 57 або 76 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполуку вибрано з будь-якої сполуки 6, 57 або 76.

В деяких варіантах здійснення сполука не являє собою (R)-5-хлор-2-(4-((4,4-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; 5-(дифторметил)-2-(4-

((2-(метокси-d3)-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (R)-5-хлор-2-(4-((3,3-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (S)-5-хлор-2-(4-((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (R)-2-(4-((5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-метилфенол або (S)-2-(4-(((4-метилморфолін-2-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметил)фенол, або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер чи таутомер.

В деяких варіантах здійснення сполука не являє собою (R)-5-хлор-2-(4-((4,4-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; 5-(дифторметил)-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (R)-5-хлор-2-(4-((3,3-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (S)-5-хлор-2-(4-((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол; (R)-2-(4-((5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-метилфенол або (S)-2-(4-(((4-метилморфолін-2-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-(трифторметил)фенол.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль будь-якої зі сполук, зазначених в таблиці 1 або таблиці 2.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль будь-якої зі сполук, зазначених в таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль будь-якої зі сполук, зазначених в таблиці 2.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку, яка є ізотопною похідною (наприклад, міченою ізотопом сполукою) будь-якої зі сполук формул, описаних у цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2, або її проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну проліків сполуки, зазначеної в таблиці 1 або таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну сполуки, зазначеної в таблиці 1 або таблиці 2.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених у таблиці 1, або її проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених в таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну проліків сполуки, зазначеної в таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну сполуки, зазначеної в таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених у таблиці 2, або її проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну будь-якої зі сполук, зазначених в таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну проліків сполуки, зазначеної в таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопну похідну сполуки, зазначеної в таблиці 2.

Слід розуміти, що ізотопну похідну можна отримати за допомогою будь-якого з безлічі визнаних у цій галузі методів. Наприклад, ізотопну похідну зазвичай можна отримати шляхом проведення процедур, розкритих у схемах та/або прикладах, описаних у цьому документі, шляхом заміни міченого ізотопом реагенту на реагент, не мічений ізотопом.

У деяких варіантах здійснення ізотопна похідна являє собою мічену дейтерієм сполуку.

У деяких варіантах здійснення ізотопна похідна являє собою мічену дейтерієм сполуку будь-якої зі сполук формул, описаних у цьому документі.

У контексті цього документа термін "ізотопна похідна" стосується похідної сполуки, в якій один або більша кількість атомів є ізотопно збагаченими або міченими. Наприклад, ізотопна похідна сполуки формули (I) є ізотопно збагаченою щодо одного або більшої кількості ізотопів або ізотопно міченою одним або більшою кількістю ізотопів порівняно з відповідною сполукою формули (I). В деяких варіантах здійснення ізотопна похідна є збагаченою щодо одного або більшої кількості атомів або міченою одним або більшою кількістю атомів, вибраних з ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{31}P і ^{34}S . У деяких варіантах здійснення ізотопна похідна являє собою мічену

дейтерієм сполуку (тобто збагачену ^2H щодо одного або більшої кількості її атомів). У деяких варіантах здійснення сполука є міченою ^{18}F сполукою. У деяких варіантах здійснення сполука являє собою мічену ^{123}I сполуку, мічену ^{124}I сполуку, мічену ^{125}I сполуку, мічену ^{129}I сполуку, мічену ^{131}I сполуку, мічену ^{135}I сполуку або будь-яку їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення сполука являє собою мічену ^{33}S сполуку, мічену ^{34}S сполуку, мічену ^{35}S сполуку, мічену ^{36}S сполуку або будь-яку їхню комбінацію.

Слід розуміти, що мічену ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S та/або ^{36}S сполуку можна отримати за допомогою будь-якого з безлічі визнаних в даній галузі техніки методів. Наприклад, мічену дейтерієм сполуку зазвичай можна отримати шляхом проведення процедур, розкритих у схемах та/або в прикладах, описаних у цьому документі, шляхом заміни міченого ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S та/або ^{36}S реагенту на реагент, не мічений ізотопом.

Сполука за винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, які містять один або більше зі згаданих вище атомів ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S і ^{36}S , передбачені обсягом винаходу. Крім того, заміна ізотопом (наприклад, ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S та/або ^{36}S) може забезпечити певні терапевтичні переваги, зумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеним *in vivo* періодом напіврозпаду або зменшеними вимогами до дозування.

Щоб уникнути сумнівів, слід розуміти, що там, де в даному описі група кваліфікується як "описана в цьому документі", зазначена група охоплює перше найбільш широке визначення, що зустрічається, а також всі конкретні визначення такої групи.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки за винаходом є, наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки за винаходом, яка є досить основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою, наприклад, хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, трифтороцтовою, мурашиною, лимонною, метансульфоною або малеїною кислотою. Крім того, придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки за винаходом, яка є досить кислою, є сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, сіль амонію або сіль з органічною основою, що призводить до фармацевтично прийнятного катіону, наприклад, сіль з метиламіном, диметиламіном, діетиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

Слід розуміти, що сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, та їх будь-які фармацевтично прийнятні солі містять стереоізомери, суміші стереоізомерів, поліморфи всіх ізомерних форм зазначених сполук.

У контексті цього документа термін "ізомерія" означає сполуки, які мають ідентичну молекулярну формулу, але розрізняються за послідовністю зв'язування їх атомів або розташуванням їх атомів у просторі. Ізомери, які розрізняються за розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереоізомерами", а стереоізомери, які не є накладеними дзеркальними відображеннями один одного, називаються "енантіомерами" або іноді оптичними ізомерами. Суміш, що містить однакові кількості окремих енантіомерних форм із протилежною хіральністю, називається "рацемічною сумішшю".

У контексті цього документа термін "хіральний центр" стосується атома вуглецю, пов'язаного з чотирма неідентичними замісниками.

У контексті цього документа термін "хіральний ізомер" означає сполуку з щонайменше одним хіральним центром. Сполуки з більш ніж одним хіральним центром можуть існувати або у вигляді окремих діастереоізомерів, або у вигляді суміші діастереоізомерів, яка називається "діастереомерною сумішшю". Коли присутній один хіральний центр, стереоізомер може характеризуватись абсолютною конфігурацією (R або S) цього хірального центру. Абсолютна конфігурація стосується розташування у просторі замісників, приєднаних до хірального центру. Замісники, приєднані до розглянутого хірального центру, ранжовані відповідно до правила послідовності Кана, Інгольда та Прелога. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

У контексті цього документа термін "геометричний ізомер" означає діастереомери, які існують внаслідок утрудненого обертання навколо подвійних зв'язків або циклоалкільного лінкеру (наприклад, 1,3-циклобутил). Такі конфігурації відрізняються у своїх назвах префіксами цис і транс, або Z і E, які вказують на те, що групи знаходяться на одному і тому ж або на протилежному боці подвійного зв'язку в молекулі відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога.

Слід розуміти, що сполуки за цим винаходом можуть бути зображені у вигляді різних хіральних ізомерів або геометричних ізомерів. Слід також розуміти, що коли сполуки мають

хіральну ізомерну або геометричну ізомерну форму, передбачається, що всі ізомерні форми включені в обсяг цього винаходу, і що найменування сполук не виключає будь-яких ізомерних форм, при цьому слід розуміти, що не всі ізомери можуть мати однаковий рівень активності.

Слід розуміти, що структури та інші сполуки, описані в цьому документі, включають у себе всі їх атропні ізомери. Слід також розуміти, що не всі атропні ізомери можуть мати однаковий рівень активності.

У контексті цього документа термін "таутомер" являє собою один із двох або більшої кількості структурних ізомерів, які існують у рівновазі і легко перетворюються з однієї ізомерної форми в іншу. Це перетворення забезпечує формальну міграцію атома водню, що супроводжується переходом суміжних кон'югованих подвійних зв'язків. Таутомери існують у вигляді суміші таутомерного ряду в розчині. У розчинах, у яких можлива таутомеризація, досягатиметься хімічна рівновага таутомерів. Точне співвідношення таутомерів залежить від кількох факторів, включаючи температуру, розчинник та рН. Концепція таутомерів, які взаємно перетворюються за допомогою таутомеризації, називається таутомерією. З різних можливих типів таутомерії зазвичай спостерігаються два. За кето-енольної таутомерії відбувається одночасний зсув електронів та атома водню. Кільцева таутомерія виникає в результаті реакції альдегідної групи (-CHO) у молекулі цукрового ланцюга з однією з гідроксильних груп (-OH) у тій же молекулі з наданням їй циклічної (кільцеподібної) форми, як показано в глюкозі.

Слід розуміти, що сполуки за цим винаходом можуть бути зображені у вигляді різних таутомерів. Слід також розуміти, що якщо сполуки мають таутомерні форми, всі таутомерні форми призначені для включення в обсяг цього винаходу, і назва сполук не виключає будь-яку таутомерну форму. Слід розуміти, що певні таутомери можуть мати більш високий рівень активності, ніж інші.

Сполуки, які мають однакову молекулярну формулу, але відрізняються за природою або послідовністю зв'язування своїх атомів або розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "ізомерами". Ізомери, які розрізняються за розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереомерами", а такі, що не є накладеними дзеркальними відображеннями один одного, називаються "енантіомерами". Коли сполука має асиметричний центр, наприклад він зв'язаний з чотирма різними групами, можливе існування пари енантіомерів. Енантіомер може характеризуватись абсолютною конфігурацією його асиметричного центру та описуватись правилами R- та S-послідовності Кана та Прелога або тим, як молекула обертає площину поляризованого світла, та позначатися як правообертальний або лівообертальний ізомер (тобто, як (+) або (-)-ізомери, відповідно). Хіральна сполука може існувати у вигляді індивідуального енантіомеру або у вигляді їх суміші. Суміш, яка містить рівні пропорції енантіомерів, називається рацемічною сумішшю.

Сполуки за цим винаходом можуть мати один або більшу кількість асиметричних центрів; тому такі сполуки можуть бути одержані у вигляді окремих (R)- або (S)-стереоізомерів або у вигляді їх сумішей. Якщо не зазначено інше, опис або найменування конкретної сполуки в описі та формулі винаходу призначено для включення як окремих енантіомерів, так і їх сумішей, рацемічних чи інших. Способи визначення стереохімії та розділення стереоізомерів добре відомі в даній галузі техніки (див. обговорення в розділі 4 "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), наприклад, шляхом синтезу з оптично активних вихідних речовин або розділення рацемічної форми. Деякі сполуки за винаходом можуть мати геометричні ізомерні центри (E- та Z-ізомери). Слід розуміти, що даний винахід охоплює всі оптичні, діастереоізомери та геометричні ізомери та їх суміші, які мають інгібуючу інфламасоми активність.

Слід розуміти, що сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, включають самі сполуки, а також їх солі та їх сольвати, якщо це застосовно. Сіль, наприклад, може утворитися між аніоном та позитивно зарядженою групою (наприклад, аміно) на заміщеній сполуці, описаній у цьому документі. Відповідні аніони включають хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, сульфамат, нітрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, саліцилат, лактат, нафталінсульфонат та ацетат (наприклад, трифторацетат).

У контексті цього документа термін "фармацевтично прийнятний аніон" стосується аніону, придатного для утворення фармацевтично прийнятної солі. Аналогічно, сіль може утворитися між катіоном і негативно зарядженою групою (наприклад, карбоксилатом) на заміщеній сполуці, описаній в цьому документі. Придатні катіони включають іон натрію, іон калію, іон магнію, іон кальцію і катіон амонію, як-от іон тетраметиламонію або іон діетиламіну. Заміщені сполуки, описані в цьому документі, також включають солі, що містять четвертинні атоми азоту.

Слід розуміти, що сполуки за даним винаходом, наприклад, солі сполук, можуть існувати у гідратованій або негідратованій (безводній) формі або у вигляді сольватів з іншими молекулами розчинника. Необмежуючі приклади гідратів включають моногідрати, дигідрати тощо. Необмежуючі приклади сольватів включають сольвати етанолу, сольвати ацетону тощо.

У контексті цього документа термін "сольват" означає форми приєднання розчинника, які містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника. Деякі сполуки мають тенденцію утримувати фіксоване молярне співвідношення молекул розчинника в кристалічному твердому стані, утворюючи таким чином сольват. Якщо розчинником є вода, утворений сольват являє собою гідрат; а якщо розчинником є спирт, утворений сольват являє собою алкоголят. Гідрати утворюються комбінацією однієї чи більшої кількості молекул води з однією молекулою речовини, в якій вода зберігає свій молекулярний стан у вигляді H₂O.

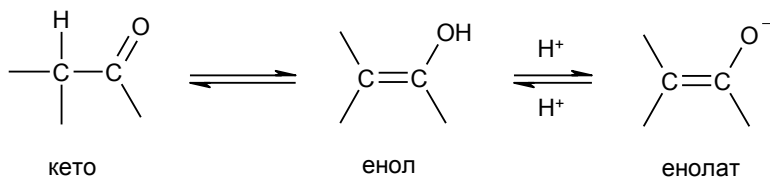
У контексті цього документа термін "аналог" стосується хімічної сполуки, яка структурно аналогічна іншій сполуці, але дещо відрізняється за складом (наприклад, при заміні одного атома атомом іншого елемента, або в присутності конкретної функціональної групи, або заміні однієї функціональної групи іншою функціональною групою). Таким чином, аналог являє собою сполуку, яке має аналогічну або порівнянну функцію або зовнішній вигляд, але не структуру або походження порівняно з еталонною сполукою.

У цьому документі термін "похідне" стосується сполук, які мають спільну структуру ядра і заміщені різними групами, як описано в цьому документі.

Також слід розуміти, що певні сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, можуть існувати в сольватованих, а також несольватованих формах, як-от, наприклад, гідратовані форми. Відповідний фармацевтично прийнятний сольват являє собою, наприклад, гідрат, як-от напівгідрат, моногідрат, дигідрат або тригідрат. Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які мають інгібуючу інфламасоми активність.

Також слід розуміти, що деякі сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, можуть проявляти поліморфізм, і що винахід охоплює всі такі форми, або їх суміші, які мають інгібуючу інфламасоми активність. Загальновідомо, що кристалічні матеріали можна аналізувати за допомогою звичайних методів, як-от аналіз порошкової рентгенівської дифракції, диференційна скануюча калориметрія, термогравіметричний аналіз, інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є і дифузним відображенням (DRIFT), спектроскопія в ближній інфрачервоній області спектру (NIR), розчинна й/або твердофазна спектроскопія ядерно-магнітного резонансу. Вміст води у таких кристалічних матеріалах можна визначити з допомогою аналізу Карла Фішера.

Сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, можуть існувати в низці різних таутомерних форм, і посилання на сполуки формули (I) включають у себе всі такі форми. Щоб уникнути сумнівів, коли сполука може існувати в одній з декількох таутомерних форм, і тільки одна конкретно описана або показана, всі інші, тим не менш, охоплені формулою (I). Приклади таутомерних форм включають кето-, енол- і енолятні форми, як, наприклад, у наступних таутомерних парах: кето/енол (показано нижче), імін/енамін, амід/іміно спирт, амідин/амідин, нітрузо/оксим, тіокетон/енетіол і нітро/аци-нітро.



Сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, можна вводити у формі проліків, що розщеплюються в організмі людини або тварини для вивільнення сполуки за винаходом. Проліки можуть бути використані для зміни фізичних властивостей та/або фармакокінетичних властивостей сполуки за винаходом. Проліки може бути утворено, коли сполука за винаходом містить відповідну групу або замісник, до якого може бути приєднана модифікуюча властивості група. Приклади проліків включають похідні, що містять *in vivo* розщеплювані алкільні або ацильні замісники в естерній або амідній групі в будь-якій з формул, описаних у цьому документі.

Відповідно, даний винахід включає ті сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, які визначені вище, коли вони стають доступними за допомогою органічного синтезу і коли вони стають доступними в організмі людини або тварини за допомогою розщеплення відповідних проліків. Відповідно, даний винахід включає ті сполуки будь-якої з формул,

описаних у цьому документі, які отримують за допомогою органічних синтетичних засобів, а також такі сполуки, які виробляються в організмі людини або тварини за допомогою метаболізму сполуки-попередника, тобто сполука будь-якої з формул, описаних у цьому документі, може бути синтетично отриманою сполукою або метаболічно отриманою сполукою.

5 Придатними фармацевтично прийнятними проліками сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, є такі, які на основі розумного медичного висновку придатні для введення в організм людини або тварини без небажаної фармакологічної активності та без надмірної токсичності. Пізні форми проліків були описані, наприклад, у таких документах: а) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); в) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); г) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); д) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); е) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); ж) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; та з) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Відповідними фармацевтично прийнятними проліками сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, що містить гідроксигрупу, є, наприклад, її розщеплюваний *in vivo* естер або етер. Розщеплюваний *in vivo* естер або етер сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, що містить гідроксигрупу, являє собою, наприклад, фармацевтично прийнятний естер або етер, який розщеплюється в організмі людини або тварини з утворенням вихідної гідроксисполуки. Відповідні фармацевтично прийнятні естерні групи для гідроксигрупи включають неорганічні естери, як-от фосфатні етери (включаючи фосфорамідні циклічні естери). Інші відповідні фармацевтично прийнятні естерні групи для гідроксигрупи включають С₁-С₁₀ алканойльні групи, як-от ацетильна, бензоїльна, фенілацетильна та заміщена бензоїльна та фенілацетильна групи, С₁-С₁₀ алкоксикарбонільні групи, як-от етоксикарбонільна, N, N-(С₁-С₆ алкіл)2-карбамоїльна, 2-діалкіламіноацетильна та 2-карбоксиацетильна групи. Приклади кільцевих замісників у фенілацетильній і бензоїльній групах включають амінометил, N-алкіламінометил, N, N-діалкіламінометил, морфолінометил, піперазин-1-ілметил і 4-(С₁-С₄ алкіл)піперазин-1-ілметил. Відповідні фармацевтично прийнятні групи для гідроксигрупи, що утворюють етери, включають α-ацилоксиалкільні групи, як-от ацетоксиметильна та півалоїлоксиметильна групи.

Відповідними фармацевтично прийнятними проліками сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, що містить карбоксигрупу, є, наприклад, її розщеплюваний *in vivo* амід, наприклад, амід, утворений з аміном, як-от аміак, С₁₋₄ алкіламін, як-от метиламін, (С₁-С₄ алкіл)₂-амін, як-от диметиламін, N-етил-N-метиламін або діетиламін, С₁-С₄ алкокси-С₂-С₄ алкіламін, як-от 2-метоксиетиламін, феніл-С₁-С₄ алкіламін, як-от бензиламін та амінокислоти, як-от гліцин або його естер.

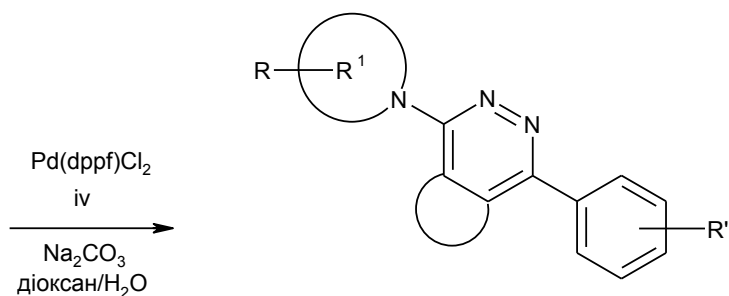
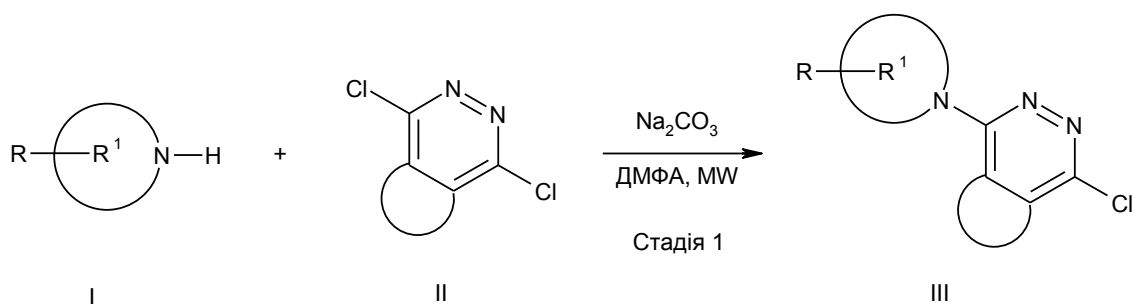
Відповідними фармацевтично прийнятними проліками сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, що містить аміногрупу, є, наприклад, її розщеплюване *in vivo* амідне похідне. Відповідні фармацевтично прийнятні амідні, отримані з аміногрупи, включають, наприклад, амід, утворений С₁-С₁₀ алканойльними групами, як-от ацетильна, бензоїльна, фенілацетильна та заміщена бензоїльна та фенілацетильна групи. Приклади кільцевих замісників у фенілацетильній і бензоїльній групах включають амінометил, N-алкіламінометил, N, N-діалкіламінометил, морфолінометил, піперазин-1-ілметил і 4-(С₁-С₄ алкіл)піперазин-1-ілметил.

Дія *in vivo* сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, може частково визначатися однією або більшою кількістю її метаболітів, які утворюються в організмі людини або тварини після введення сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі. Як зазначено вище, дія *in vivo* сполуки будь-якої з формул, описаних у цьому документі, також може визначатися шляхом метаболізму сполуки-попередника (проліки).

Відповідний загальний шлях отримання сполуки за цією заявкою може бути описаний у схемі 1 і схемі 1А у цьому документі.

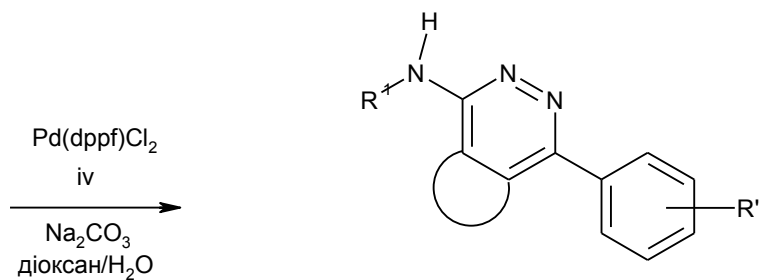
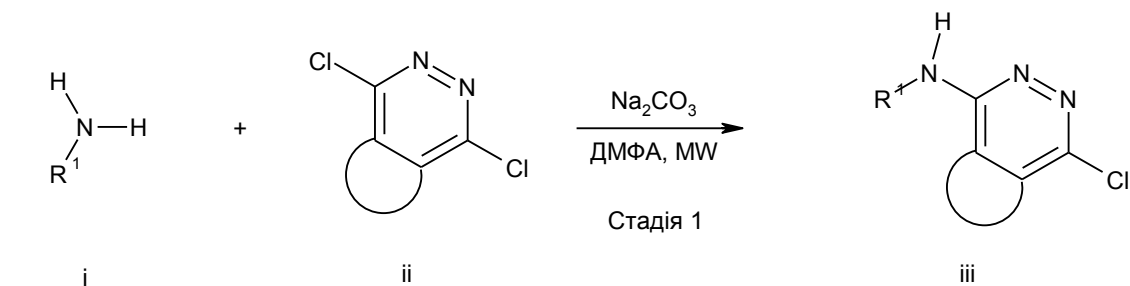
Схема 1

55



Формула I
де R² та R³ об'єднані;
R являє собою замінники R¹;
R' являє собою замінники Y;
R¹ є циклічним

Схема 1А



Формула I
де R² та R³ об'єднані;
R являє собою замінники R¹;
R' являє собою замінники Y;
R¹ є циклічним

5

Приклади, представлені в цьому документі, якщо не зазначено інше, синтезують відповідно до загальної процедури, описаної в схемі 1 і схемі 1А. Стадія 1 включає реакцію S_NAr між аміном (i) та арилдихлоридом (ii) з отриманням цільової хлорарильної проміжної сполуки (iii). Стадія 2 включає перехресне поєднання між проміжною сполукою (iii) та бажаними бороновими кислотами або боронатами iv з одержанням бажаної сполуки формули I. Аміни i,

10

арилдихлориди ii та боронові кислоти або боронати iv є або комерційно доступними, або відомими у хімічній літературі, якщо не зазначено інше.

Біологічні дослідження

Сполуки, розроблені, вибрані та/або оптимізовані за допомогою способів, описаних вище, після отримання можуть бути охарактеризовані з використанням різних досліджень, відомих фахівцям у даній галузі техніки, щоб визначити, чи мають сполуки біологічну активність. Наприклад, молекули можуть бути охарактеризовані за допомогою звичайних досліджень, включаючи, крім іншого, дослідження, описані нижче, щоб визначити, чи мають вони прогнозовану активність, активність зв'язування та/або специфічність зв'язування.

Крім того, можна використовувати високопродуктивний скринінг, щоб прискорити аналіз за допомогою таких досліджень. В результаті можна швидко проводити скринінг молекул, описаних у цьому документі, щодо активності, використовуючи методи, відомі в даній галузі техніки. Загальні методології проведення високопродуктивного скринінгу описані, наприклад, у Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; і патенті США № 5 763 263. У високопродуктивних аналізах може використовуватися одна або більша кількість різних методик аналізу, включаючи, поміж іншого, описані нижче.

Різні *in vitro* або *in vivo* біологічні дослідження можуть бути придатні для визначення ефекту сполук за цим винаходом. Такі *in vitro* або *in vivo* біологічні дослідження можуть включати, поміж іншого, аналізи ферментативної активності, аналізи зсуву електрофоретичної рухливості, аналізи репортерного гена, аналізи життєздатності клітин *in vitro* та аналізи, описані в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення біологічне дослідження є аналізом NLRP3 МКПК. У деяких варіантах здійснення МКПК та клітини центрифугували та ресуспендували в середовищі. Потім може бути підрахована кількість клітин, і клітини можуть бути висіяні в лункові планшети з подальшою інкубацією. У деяких варіантах здійснення потім може бути приготовлено середовище для аналізу, МКПК можуть бути центрифуговані, середовище, що містить сироватку, можуть аспірувати, а потім можуть додавати середовище для аналізу + LPS. В деяких варіантах здійснення середовище для аналізу без LPS можуть додавати в контрольні лунки.

В деяких варіантах здійснення клітини в аналізі NLRP3 МКПК праймували і будували криву концентрацію-відповідь (наприклад, тестовані сполуки в концентрації 1000X в 100 % ДМСО) з подальшою інкубацією. У деяких варіантах здійснення клітини потім можуть бути стимульовані, а планшети піддані центрифугуванню з подальшим перенесенням в чистий планшет з лунками для зберігання для вимірювання цитокінів (наприклад, використовуючи платформу mesoscale).

У деяких варіантах здійснення біологічне дослідження являє собою аналіз цільної крові людини. У деяких варіантах здійснення кров можуть збирати та праймувати. В деяких варіантах здійснення можуть виконувати активацію NLRP3 і центрифугувати планшети. У деяких варіантах здійснення можуть аналізувати рівні IL-1 β у супернатанті (наприклад, використовуючи аналіз mesoscale discovery (MSD K151TUK) відповідно до інструкцій виробників).

У деяких варіантах здійснення біологічне дослідження описано у прикладах у цьому документі.

Фармацевтичні композиції

У деяких аспектах у цьому винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку за цим винаходом як активний інгредієнт. У деяких варіантах здійснення у цьому винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одне сполуку будь-якої з формул, описаних у цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин. У деяких варіантах здійснення у цьому винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з таблиці 1 або таблиці 2.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить сполуку формули I, як описано в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуки формули I', як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули I'', як описано в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить сполуки формули II-a, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-b, як

описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-c, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

5 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-d, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-e, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-f, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

10 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-g, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-h, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

15 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-i, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить сполуку формули II-j, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій.

20 Сполуки за даним винаходом можуть бути складені для перорального введення в таких формах, як таблетки, капсули (кожна з яких включає склади з уповільненим або постійним вивільненням), пігулки, порошки, гранули, еліксири, настоянки, суспензії, сиропи та емульсії. Сполуки за даним винаходом також можуть бути складені для внутрішньовенного (болюсного або інфузійного), внутрішньочеревного, місцевого, підшкірного, внутрішньом'язового або трансдермального (наприклад, у вигляді пластиру) введення у вигляді форм, добре відомих фахівцям у галузі фармацевтики.

25 Склад за цим винаходом може бути у вигляді водного розчину, що містить водний носій. Компонент водного носія може містити воду і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Відповідні прийнятні допоміжні речовини включають речовини, вибрані з групи, що складається з агента, що підвищує розчинність, хелатуючого агента, консерванта, агента, що регулює тонічність, агента, що регулює в'язкість/суспендує агента, буфера і модифікуючого рН агента, а також їх суміші.

30 Можна використовувати будь-який відповідний агент, що підвищує розчинність. Приклади агента, що підвищує розчинність, включають циклодекстрини, як-от циклодекстрини, вибрані з групи, що складається з гідроксипропіл- β -циклодекстрину, метил- β -циклодекстрину, випадковим чином метильованого β -циклодекстрину, етильованого- β -циклодекстрину, триацетил- β -циклодекстрину, перецетильованого β -циклодекстрину, карбоксиметил- β -циклодекстрину, гідроксиетил- β -циклодекстрину, 2-гідрокси-3-(триметиламоній)пропіл- β -циклодекстрину, глюкозил- β -циклодекстрину, сульфатованого β -циклодекстрину (S- β -CD), мальтозил- β -циклодекстрину, сульфобутилового етеру β -циклодекстрину, розгалуженого β -циклодекстрину, гідроксипропіл- γ -циклодекстрину, випадковим чином метильованого γ -циклодекстрину і триметил- γ -циклодекстрину, а також їх суміші.

Можна використовувати будь-який відповідний хелатуючий агент. Приклади відповідного хелатуючого агента включають агенти, вибрані з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти і її солей металів, динатрію едетату, тринатрію едетату і тетранатрію едетату, а також їх сумішей.

45 Можна використовувати будь-який придатний консервант. Приклади консерванту включають консерванти, вибрані з групи, що складається з четвертинних амонієвих солей, як-от галогеніди бензалконію (переважно бензалконію хлорид), глюконату хлоргексидину, хлориду бензетонію, хлориду цетилпіридинію, бензилброміду, нітрату фенілртуті, ацетату фенілртуті, неоеканоату фенілртуті, мертіолату, метилпарабену, пропілпарабену, сорбінової кислоти, сорбату калію, бензоату натрію, пропіонату натрію, етил п-гідроксибензоату, пропіламінопропілбігуаніду, бутил-п-гідроксибензоату та сорбінової кислоти, а також їх сумішей.

Водний носій може також містити агент, що регулює тонічність, для регуляції тонічності (осмотичного тиску). Агент, що регулює тонічність, може бути вибраний із групи, що складається з гліколю (як-от пропіленгліколь, діетиленгліколь, триетиленгліколь), гліцеролу, декстрази, гліцерину, маніту, хлориду калію та хлориду натрію, а також їх суміші.

Водний носій може також містити агент, що регулює в'язкість/суспендує агент. Відповідні агенти, що регулюють в'язкість/суспендує агенти включають агенти, вибрані з групи, що складається з похідних целюлози, як-от метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, поліетиленгліколі (як-от поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400), карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози та поперечно-зшитих полімерів

акрилової кислоти (карбомерів), як-от полімери акрилової кислоти, поперечно зшиті з поліалкеніловими етерами або дивініл гліколем (карбополи, як-от карбопол 934, карбопол 934P, карбопол 971, карбопол 974 і карбопол 974P), а також їх сумішей.

Щоб довести склад до прийнятного рН (як правило, діапазон рН від близько 5,0 до близько 9,0, більш переважно від близько 5,5 до близько 8,5, зокрема, від близько 6,0 до близько 8,5, від близько 7,0 до близько 8,5, від близько 7,2 до близько 7,7, від близько 7,1 до близько 7,9 або від близько 7,5 до близько 8,0), склад може містити агент, що модифікує рН. Агент, що модифікує рН, зазвичай являє собою мінеральну кислоту або гідроксид металу, вибрані з групи, що складається з гідроксиду калію, гідроксиду натрію та соляної кислоти, а також їх сумішей, і переважно гідроксиду натрію та/або соляної кислоти. Такі кислоти та/або основні агенти, що модифікують рН, додають, щоб довести склад до цільового прийнятного діапазону рН. Таким чином, не обов'язково використовувати як кислоту, так і основу - залежно від складу додавання кислоти або основи може бути достатньо, щоб довести суміш до бажаного діапазону рН.

Водний носій також може містити буферний агент для стабілізації рН. Буфер, якщо він використовується, вибраний із групи, що складається з фосфатного буфера (як-от дигідрофосфат натрію та динатрійгідрофосфат), боратного буфера (як-от борна кислота або її солі, включаючи тетраборат динатрію), цитратного буфера (як-от лимонна кислота або її солі, включаючи цитрат натрію) та ϵ -амінокапронової кислоти, а також їх сумішей.

Склад може додатково містити змочувальний агент. Відповідні класи змочувальних агентів включають вибрані з групи, що складається з блок-сополімерів поліоксипропілену і поліоксиетилену (полоксамери), поліетоксильованих етерів касторової олії, поліоксиетиленованих естерів сорбітану (полісорбатів), полімерів оксиетильованого октилфенолу (тилоксаполу), стеарату поліоксиду 40, гліколевих естерів жирних кислот, гліцерілових естерів жирних кислот, естерів сахарози і жирних кислот і естерів поліоксиетилену і жирних кислот, а також їх сумішей.

Пероральні композиції в загальному випадку містять інертний розчинник або істивний фармацевтично прийнятний носій. Вони можуть бути укладені в желатинові капсули або спресовані таблетки. З метою перорального терапевтичного введення активну сполуку можна включати разом з допоміжними речовинами та використовувати у формі таблеток, пастилок або капсул. Пероральні композиції можна готувати, використовуючи рідкий носій для застосування у вигляді ополіскувача для рота, при цьому сполука в рідкому носії застосовується перорально із полосканням і випльовуванням або ковтанням. Фармацевтично сумісні зв'язувальні агенти та/або ад'ювантні матеріали також можуть бути включені як частина композиції. Таблетки, пігулки, капсули, пастилки тощо можуть містити будь-який із таких інгредієнтів або сполук аналогічної природи: з'єднувальна речовина, як-от мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжна речовина, така як крохмаль або лактоза, розпушувач, як-от альгінова кислота, примогель або кукурудзяний крохмаль; змащувальна речовина, як-от магнію стеарат або Sterotes; речовина, що сприяє ковзанню, як-от колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, як-от сахароза або сахарин; або ароматизатор, як-от перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Відповідно до ще одного аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку за винаходом, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват у поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Композиції за винаходом можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, диспергованих порошків або гранул, сиропів або еліксирів), для місцевого застосування (наприклад, у вигляді кремів, мазей, гелів або водних або масляних розчинів або суспензій), для введення за допомогою інгаляції (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку або рідкого аерозолу), для введення за допомогою інсуфляції (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньочеревного або внутрішньом'язового введення або у вигляді супозиторію для ректального введення).

Композиції за винаходом можуть бути отримані за допомогою звичайних процедур, використовуючи звичайні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, добре відомі в даній галузі техніки. Таким чином, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або більше барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або консервантів.

Ефективна кількість сполуки за даним винаходом для застосування в терапії являє собою кількість, достатню для лікування або запобігання пов'язаному з інфламасомами патологічному

стану, описаному в цьому документі, для уповільнення його прогресування та/або зменшення симптомів, пов'язаних з цим станом.

Ефективна кількість сполуки за даним винаходом для застосування в терапії являє собою кількість, достатню для лікування пов'язаного з інфламасомами патологічного стану, описаного в цьому документі, для уповільнення його прогресування та/або зменшення симптомів, пов'язаних з цим станом.

Розмір дози в терапевтичних або профілактичних цілях сполуки формули (I), звичайно, змінюватиметься залежно від природи та тяжкості стану, віку та статі тварини або пацієнта та шляху введення відповідно до загальноновідомих принципів медицини.

10 Способи застосування

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб модуляції активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*), що включає приведення в контакт клітини з ефективною кількістю сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб модуляції активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*), що включає приведення в контакт клітини зі сполукою за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб інгібування активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*), що включає приведення в контакт клітини з ефективною кількістю сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю.

20 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб інгібування активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*), що включає приведення в контакт клітини зі сполукою за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання захворювання або розладу, що інгібується NLRP3, описаного в цьому документі, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятною солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

25 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування захворювання або розладу, описаного в цьому документі, у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятною солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

30 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання захворюванню або розладу, що інгібується NLRP3, як описано в цьому документі, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятною солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

35 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування захворювання або розладу, описаного в цьому документі, у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятною солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

40 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою захворювання або розлад, в які залучена активність NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

45 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання запаленню, аутоімунному захворюванню, раку, інфекції, захворюванню або розладу центральної нервової системи, метаболічному захворюванню, серцево-судинному захворюванню, респіраторному захворюванню, захворюванню нирок, захворюванню печінки, захворюванню очей, захворюванню шкіри, лімфатичному захворюванню, ревматичному захворюванню, психологічному захворюванню, хворобі "трансплантат проти господаря", алодинії або захворюванню, пов'язаному з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятною солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

60 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування запалення,

аутоімунного захворювання, раку, інфекції, захворювання або розладу центральної нервової системи, метаболічного захворювання, серцево-судинного захворювання, респіраторного захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичного захворювання, ревматичного захворювання, психологічного захворювання, хвороби "трансплантат проти господаря", алодинії або захворювання, пов'язаного з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання запаленню, аутоімунному захворюванню, раку, інфекції, захворюванню або розладу центральної нервової системи, метаболічному захворюванню, серцево-судинному захворюванню, респіраторному захворюванню, захворюванню нирок, захворюванню печінки, захворюванню очей, захворюванню шкіри, лімфатичному захворюванню, ревматичному захворюванню, психологічному захворюванню, хворобі "трансплантат проти господаря", алодинії або захворюванню, пов'язаному з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано спосіб лікування запалення, аутоімунного захворювання, раку, інфекції, захворювання або розладу центральної нервової системи, метаболічного захворювання, серцево-судинного захворювання, респіраторного захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичного захворювання, ревматичного захворювання, психологічного захворювання, хвороби "трансплантат проти господаря", алодинії або захворювання, пов'язаного з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У деяких аспектах у цьому винаході запропонована сполука за цим винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при модуляції активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при інгібуванні активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при інгібуванні NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в якості антагоніста NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при лікуванні або запобіганні захворюванню або розладу, описаному в цьому документі.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при лікуванні захворювання або розладу, описаного в цьому документі.

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для модуляції активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для інгібування активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для модуляції NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для інгібування

NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню або розладу, описаному в цьому документі.

5 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, описаного в цьому документі.

10 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для модуляції активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування активності NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

15 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для модуляції NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування NLRP3 (наприклад, *in vitro* або *in vivo*).

20 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для лікування або запобігання захворюванню або розладу, описаному в цьому документі.

25 У деяких аспектах у цьому винаході запропоновано застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для лікування захворювання або розладу, описаних у цьому документі.

Ефективність сполук за винаходом можна визначити за допомогою визначених у галузі аналізів/моделей захворювань відповідно до стандартних практик її з'ясування, як описано в даній галузі техніки і які можна знайти в поточних загальних знаннях.

30 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад пов'язані із залученою активністю NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є запаленням.

40 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою аутоімунне захворювання.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою рак.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є інфекцією.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є захворюванням або розладом центральної нервової системи.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є метаболічним захворюванням.

45 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою серцево-судинне захворювання.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою респіраторне захворювання.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є захворюванням нирок.

50 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є захворюванням печінки.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є захворюванням очей.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є захворюванням шкіри.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є лімфатичним захворюванням.

55 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад є ревматичним захворюванням.

У деяких варіантах здійснення захворювання або порушення є хворобою "трансплантат проти господаря".

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою алодинію.

60 У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою захворювання, пов'язане з NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад центральної нервової системи є хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, травматичним ушкодженням головного мозку, ушкодженням спинного мозку, аміотрофічним латеральним склерозом або розсіяним склерозом.

У деяких варіантах здійснення респіраторне захворювання є стероїд-резистентною астмою.

У деяких варіантах здійснення респіраторне захворювання являє собою тяжку стероїд-резистентну астму.

У деяких варіантах здійснення захворювання нирок являє собою гостре ураження нирок, хронічну хворобу нирок або рідкісне захворювання нирок.

У деяких варіантах здійснення захворювання шкіри являє собою псоріаз, гнійний гідраденіт (HS) або атопічний дерматит.

У деяких варіантах здійснення ревматичне захворювання являє собою дерматоміозит, хворобу Стілла або ювенільний ідіопатичний артрит.

У деяких варіантах здійснення захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, являє собою кріопірин-асоційований аутозапальний синдром.

У деяких варіантах здійснення кріопірин-асоційований аутозапальний синдром являє собою сімейний застудний аутозапальний синдром, синдром Макла-Уеллса, мультисистемне запальне захворювання неонатального віку.

Шляхи введення

Сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі можна вводити окремо у вигляді монотерапії або можна вводити в комбінації з однією або більшою кількістю речовин та/або видів терапії. Таке сумісне лікування може бути досягнуто шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення окремих компонентів лікування.

Наприклад, терапевтичну ефективність можна підвищити за рахунок введення ад'юванту (тобто сам по собі ад'ювант може чинити лише мінімальний терапевтичний ефект, однак у комбінації з іншим терапевтичним агентом загальний терапевтичний ефект для індивідуума буде вищим). Альтернативно, тільки в якості прикладу, ефект для індивідуума можна підвищити шляхом введення сполуки формули (I) з іншим терапевтичним агентом (що також включає в себе терапевтичну схему), який також чинить терапевтичний ефект.

У випадках, коли сполуку за даним винаходом вводять у комбінації з іншими терапевтичними агентами, сполуку за винаходом необов'язково вводити таким же шляхом, що й інші терапевтичні агенти, а через різні фізичні та хімічні характеристики її можна вводити іншим шляхом. Наприклад, сполуку за винаходом можна вводити перорально для отримання та підтримання її достатніх рівнів у крові, тоді як інший терапевтичний агент може вводитися внутрішньовенно. Початкове введення може здійснюватися відповідно до встановлених протоколів, відомих у даній галузі техніки, а потім, виходячи з ефектів, що спостерігаються, кваліфікований лікар може змінювати дозу, способи введення і час введення.

Конкретний вибір іншого терапевтичного агента залежатиме від діагнозу лікарів та їх думки щодо стану індивідуума та відповідного протоколу лікування. Згідно з цим аспектом винаходу запропонована комбінація для застосування при лікуванні захворювання, в яке залучена активність інфламасом, що включає сполуку за винаходом, як визначено в цьому документі вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, та інший відповідний агент.

Відповідно до ще одного аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з придатним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

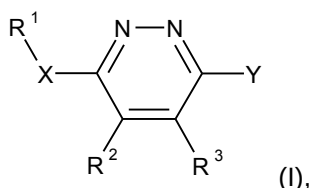
Щодо будь-якої зі згаданих вище фармацевтичних композицій, процесів, способів, застосувань, лікарських засобів та виробничих властивостей цього винаходу також застосовується будь-який з альтернативних варіантів здійснення макромолекул за цим винаходом, описаних у цьому документі.

Сполуки за винаходом або фармацевтичні композиції, що містять дані сполуки, можна вводити суб'єкту будь-яким зручним шляхом введення, системно/периферично або місцево (тобто в місці бажаної дії).

Шляхи введення включають, поміж іншого, пероральний (наприклад, при прийомі всередину); букальний; сублінгвальний; трансдермальний (включаючи, наприклад, плівку, пластир тощо); трансмукозальний (включаючи, наприклад, плівку, пластир тощо); інтраназальний (наприклад, за допомогою назального спрею); введення в око (наприклад, краплі для очей); інгаляційний (наприклад, за допомогою інгаляційної або інсуфляційної терапії з використанням, наприклад, аерозолі, наприклад, через рот або ніс); ректальний (наприклад, за допомогою супозиторію або клізми); вагінальний (наприклад, за допомогою песарію); парентеральний, наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи підшкірний, внутрішньоскірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньосерцевий, інтратекальний, інтраспінальний, інтракапсулярний, субкапсулярний, внутрішньочний, внутрішньочеревний, інтратрахеальний, підшкірний, внутрішньосуглобовий, субарахінальний; за допомогою імплантата депо або резервуару, наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово.

Ілюстративні варіанти здійснення

Ілюстративний варіант здійснення 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

або R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₅-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарили, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₅-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили;

R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; або

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або

більшою кількістю R^{2a};

R^{2a} являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ відсутній, являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

5 R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

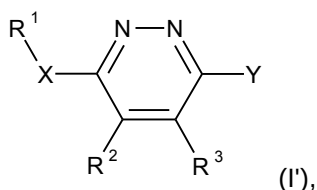
10 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл; та

t дорівнює 1 або 2;

15 за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 2. Сполука формули (I'),



20 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

25 R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

або R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

30 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₅-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарили, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

35 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₅-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили;

40 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

R^{2a} являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл

R⁴ відсутній, являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

50 R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

55 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний

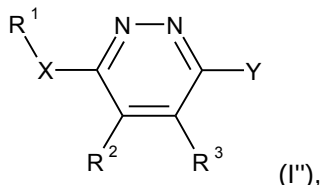
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;
та

t дорівнює 1 або 2;

5 за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 3. Сполука формули (I'')



10 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,
де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

15 R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

або R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

20 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний
гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний
гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆
галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₅-C₁₀ арилу, 5-9-членного
гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -
R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

25 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈
циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴SR⁶, -
R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) або
-R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-
8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений
30 одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного
гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₅-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-
членного гетероарилу;

35 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈
циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -
R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸),
R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл
необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆
галогеналкілу;

40 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈
циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -
R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸),
R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл
необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆
галогеналкілу;

45 R⁴ відсутній, являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

50 R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний
гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

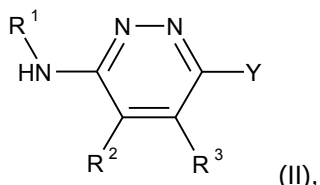
55 та

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 4. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де сполука являє собою сполуку формули (II):

5



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

10 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₅-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

15 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₅-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

20 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

30 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; або

35 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

40 R^{2a} являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ відсутній, являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

45 R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

50 R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл; та

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

55 Ілюстративний варіант здійснення 5. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c).

Ілюстративний варіант здійснення 6. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де X являє собою N(R^a).

Ілюстративний варіант здійснення 7. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де X являє собою NH.

5 Ілюстративний варіант здійснення 8. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де X являє собою N(C₁-C₆ алкіл).

Ілюстративний варіант здійснення 9. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^a являє собою H.

10 Ілюстративний варіант здійснення 10. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^a являє собою метил.

Ілюстративний варіант здійснення 11. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 12. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

20 Ілюстративний варіант здійснення 13. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою піперидиніл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 14. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою C₅-C₁₀ арил, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

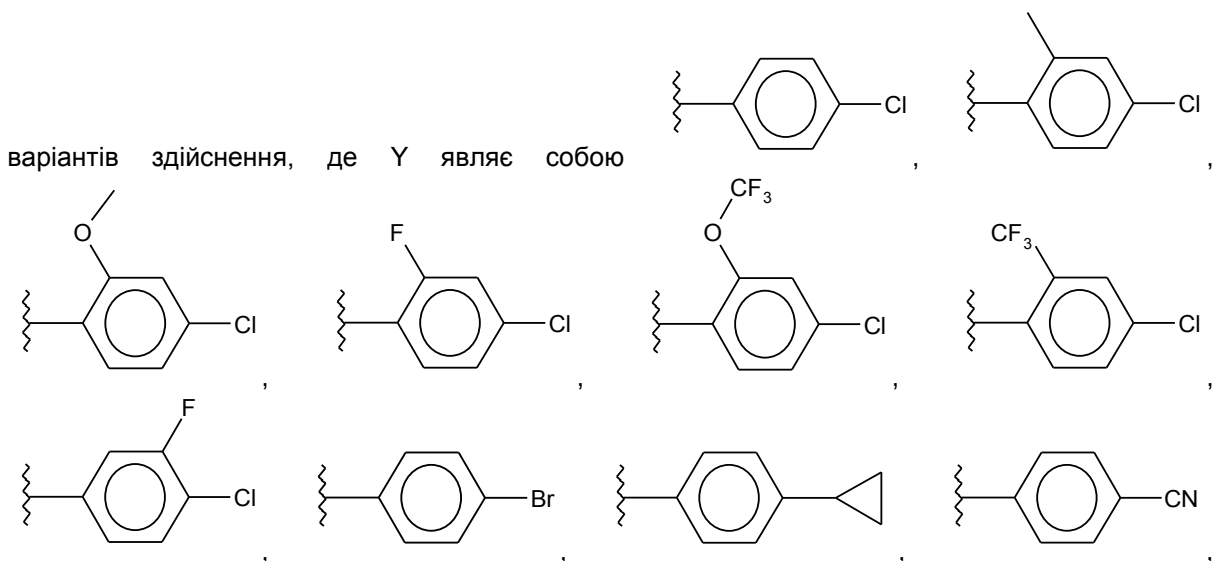
25 Ілюстративний варіант здійснення 15. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою феніл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

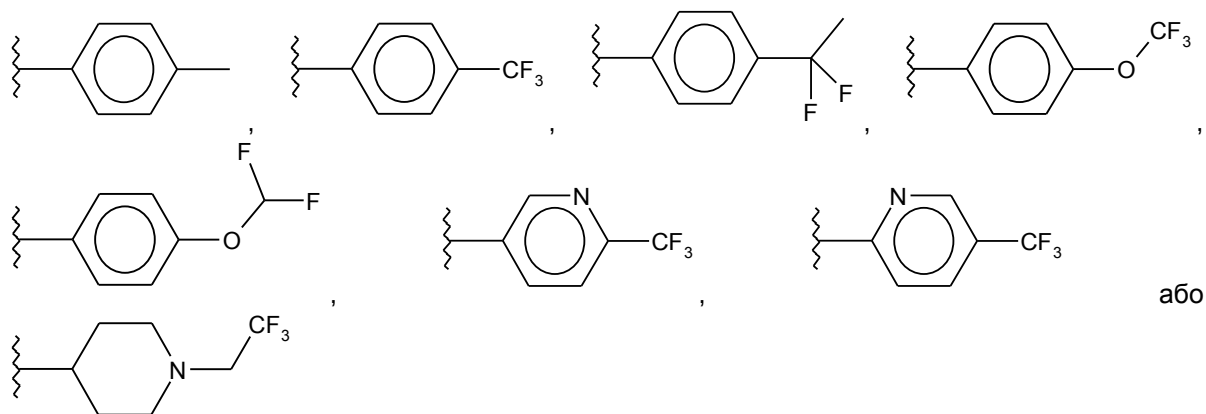
Ілюстративний варіант здійснення 16. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою феніл, заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵, де щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці.

Ілюстративний варіант здійснення 17. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою феніл, заміщений в пара-положенні фенільного кільця C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ галогеналкілом, C₃-C₈ циклоалкілом, галогеном, ціано або -R⁴OR⁵.

35 Ілюстративний варіант здійснення 18. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою феніл, заміщений двома з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵, де щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці.

40 Ілюстративний варіант здійснення 19. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

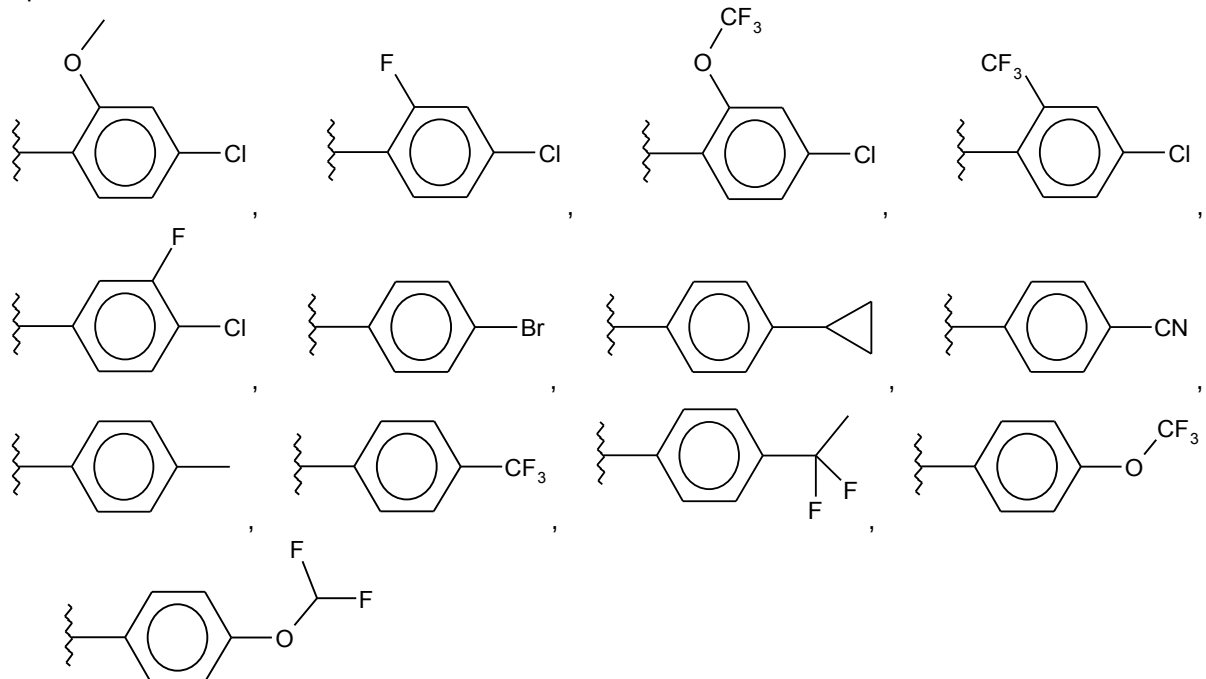




або

5 Ілюстративний варіант здійснення 20. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

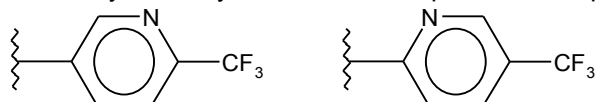
варіантів здійснення, де Y являє собою



10 або

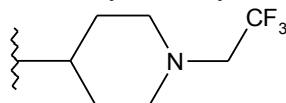
Ілюстративний варіант здійснення 21. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

варіантів здійснення, де Y являє собою



або

Ілюстративний варіант здійснення 22. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних



15 варіантів здійснення, де Y являє собою

Ілюстративний варіант здійснення 23. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R² являє собою водень або C₁-C₆ алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 24. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R² являє собою водень.

Ілюстративний варіант здійснення 25. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 26. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 являє собою метил.

5 Ілюстративний варіант здійснення 27. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^3 являє собою водень або C_1-C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 28. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^3 являє собою водень.

10 Ілюстративний варіант здійснення 29. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^3 являє собою C_1-C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 30. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^3 являє собою метил.

15 Ілюстративний варіант здійснення 31. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_3-C_8 циклоалкіл, C_5-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3-C_8 циклоалкіл, C_5-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} .

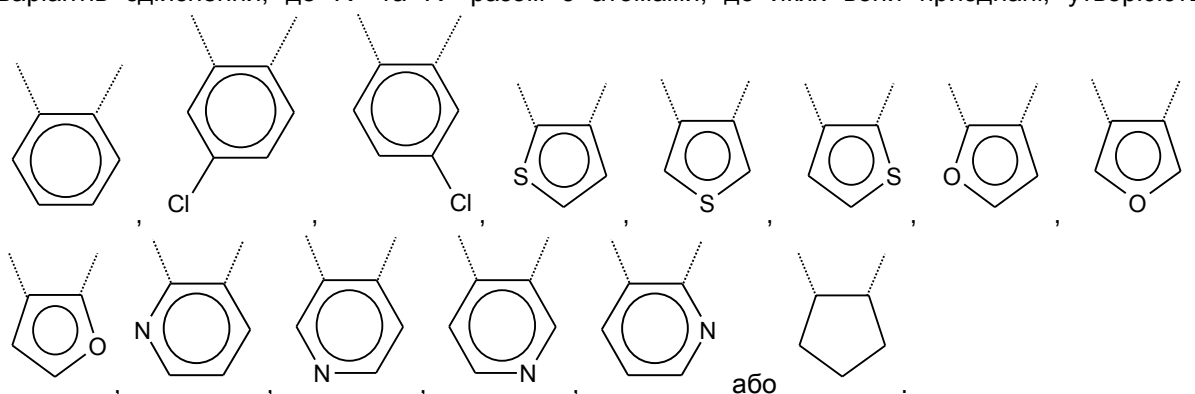
Ілюстративний варіант здійснення 32. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^{2a} являє собою водень або галоген.

20 Ілюстративний варіант здійснення 33. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^{2a} являє собою водень.

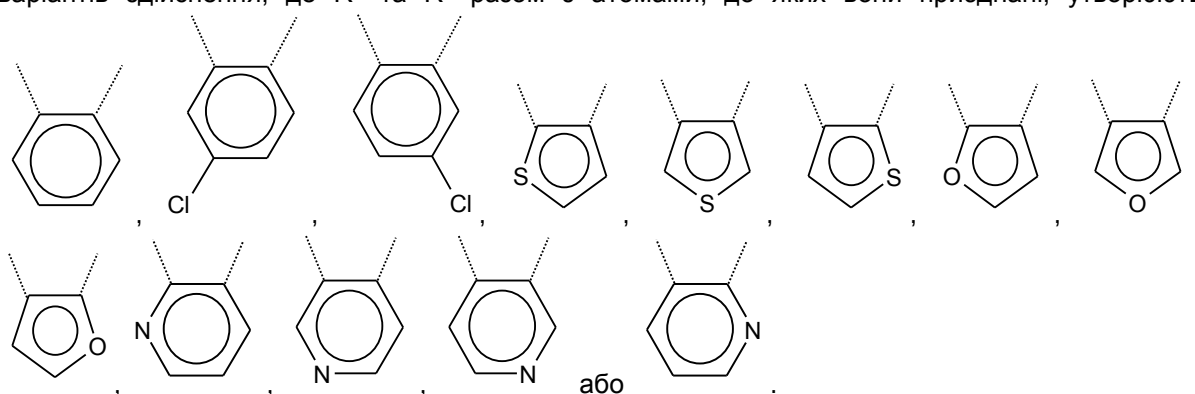
Ілюстративний варіант здійснення 34. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^{2a} являє собою галоген.

Ілюстративний варіант здійснення 35. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^{2a} являє собою Cl.

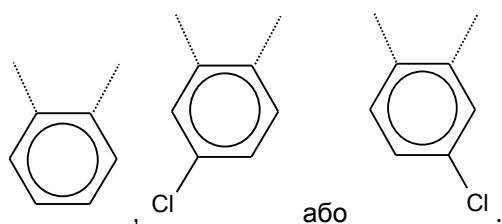
25 Ілюстративний варіант здійснення 36. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



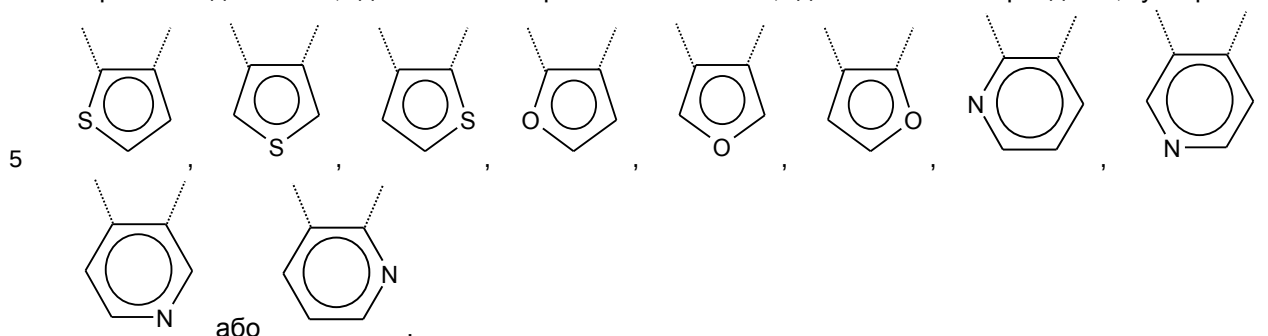
30 Ілюстративний варіант здійснення 37. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



35 Ілюстративний варіант здійснення 38. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



Ілюстративний варіант здійснення 39. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



Ілюстративний варіант здійснення 40. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



Ілюстративний варіант здійснення 41. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5-C_{10} арил, 5-9-членний гетероарил, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_iR^5$, $-R^4S(O)_iN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ або $-R^4SF_5$, де C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5-C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 42. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, де C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 43. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

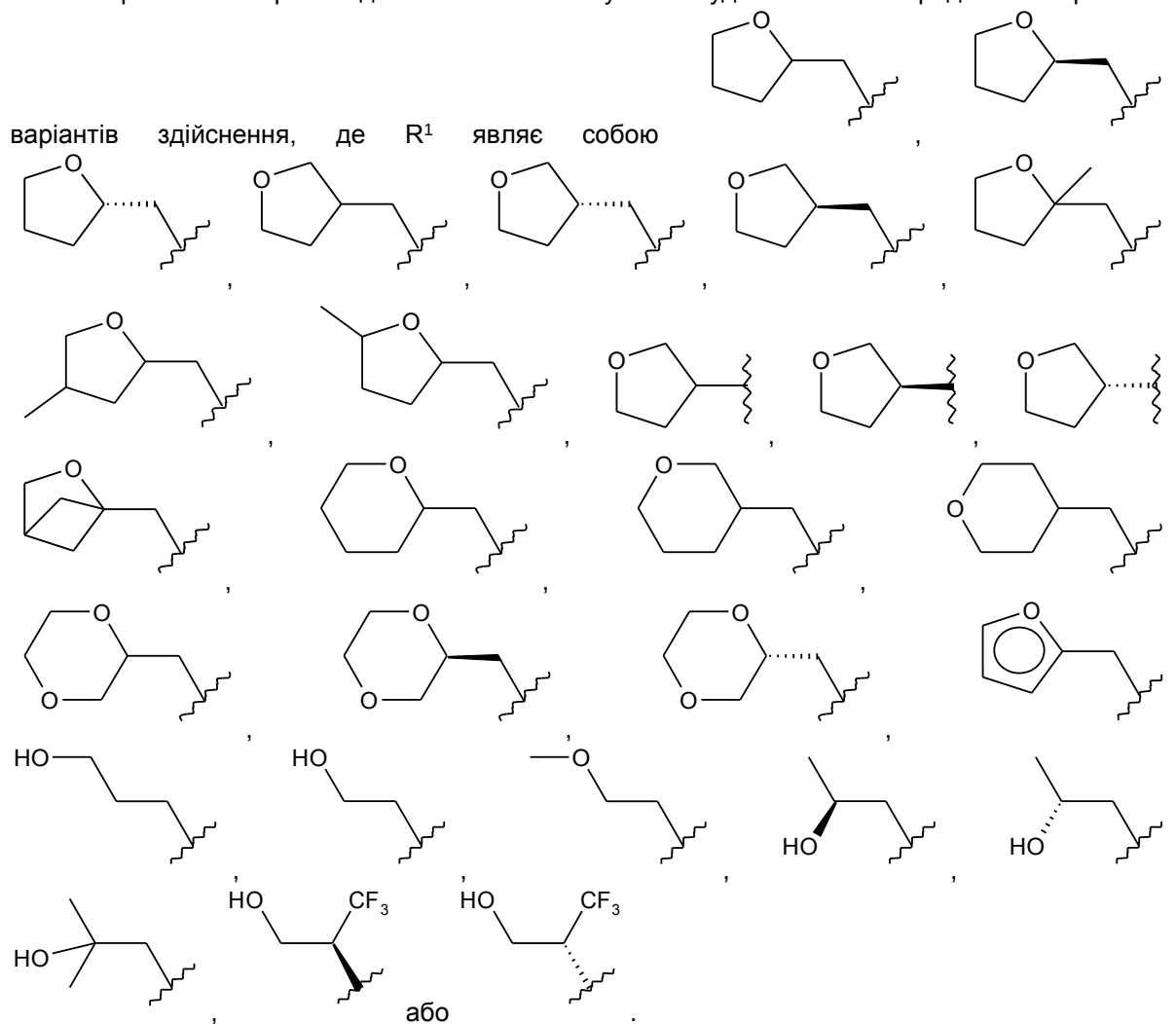
Ілюстративний варіант здійснення 44. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 45. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5-C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 46. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл або 3-8-членний гетероциклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю $-R^4OR^5$.

Ілюстративний варіант здійснення 47. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

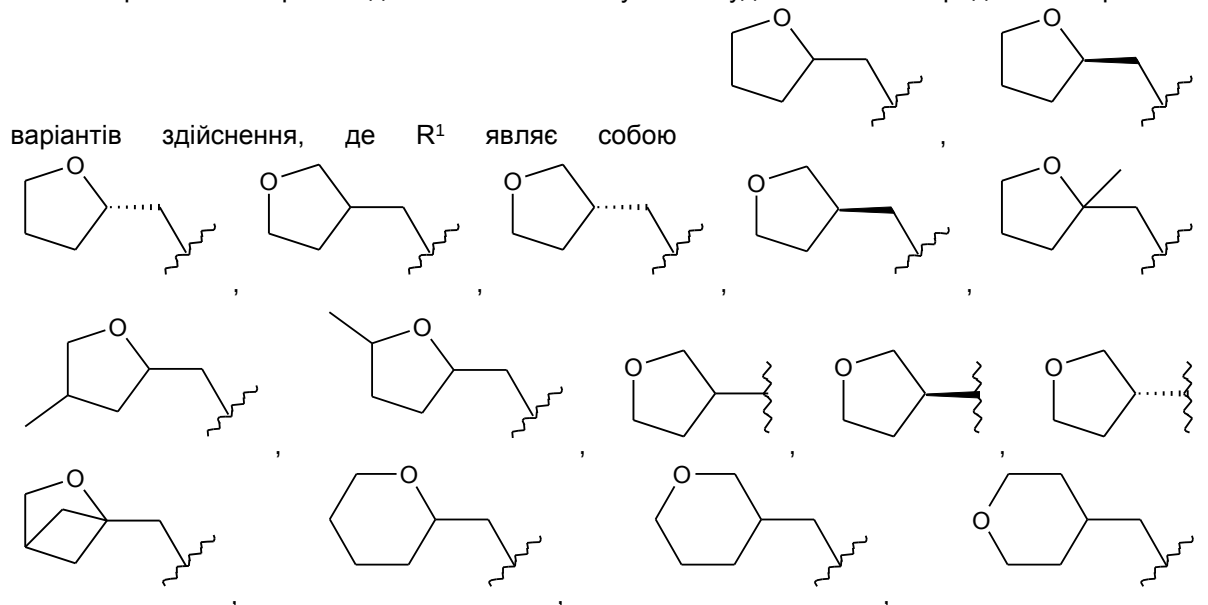
варіантів здійснення, де R^1 являє собою

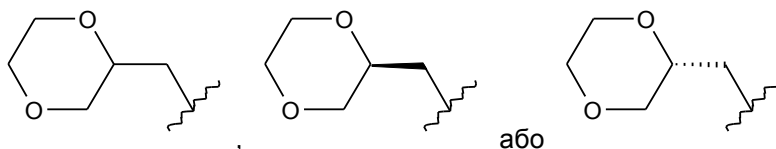


10

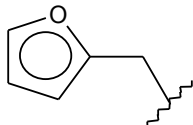
Ілюстративний варіант здійснення 48. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

варіантів здійснення, де R^1 являє собою





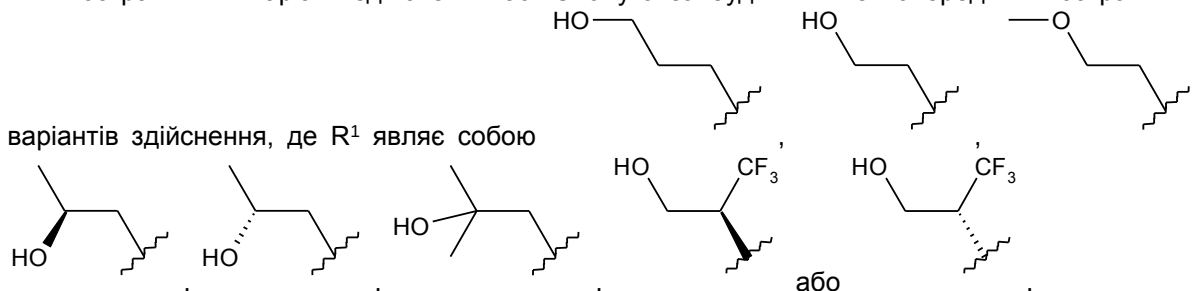
Ілюстративний варіант здійснення 49. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних



варіантів здійснення, де R^1 являє собою

5

Ілюстративний варіант здійснення 50. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних



варіантів здійснення, де R^1 являє собою

10

Ілюстративний варіант здійснення 51. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^4 відсутній, являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл.

Ілюстративний варіант здійснення 52. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^4 відсутній.

15

Ілюстративний варіант здійснення 53. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

Ілюстративний варіант здійснення 54. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^5 являє собою водень.

20

Ілюстративний варіант здійснення 55. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 56. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^5 являє собою метил.

25

Ілюстративний варіант здійснення 57. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^6 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

Ілюстративний варіант здійснення 58. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^7 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

30

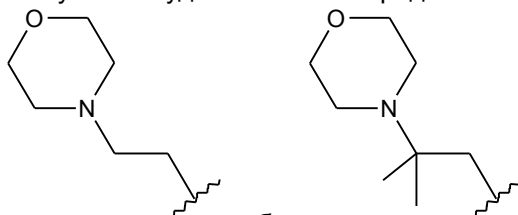
Ілюстративний варіант здійснення 59. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^8 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил.

Ілюстративний варіант здійснення 60. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^7 та R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл.

35

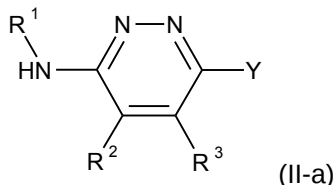
Ілюстративний варіант здійснення 61. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де t дорівнює 1 або 2.

Ілюстративний варіант здійснення 62. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних



варіантів здійснення, де R^1 не являє собою

Ілюстративний варіант здійснення 63. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-a):



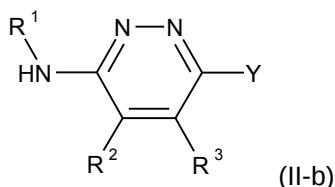
5

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

10 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

15 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

Ілюстративний варіант здійснення 64. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-b):



20

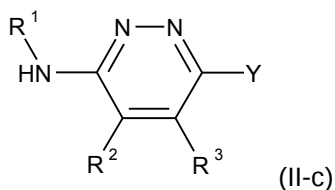
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

25 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

Ілюстративний варіант здійснення 65. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-c):

30

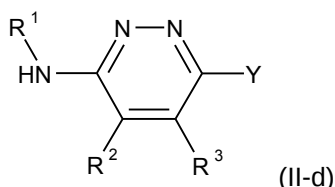


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

35 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a}.

40 Ілюстративний варіант здійснення 66. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-d):

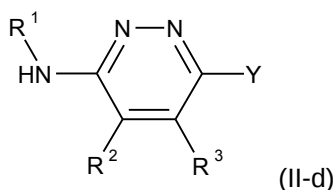


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, 3-8-членного гетероциклоалкілу або 5-9-членного гетероарилу; та

R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_5 - C_{10} арил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} .

Ілюстративний варіант здійснення 67. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-d):

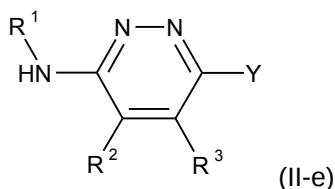


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} .

Ілюстративний варіант здійснення 68. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-e):



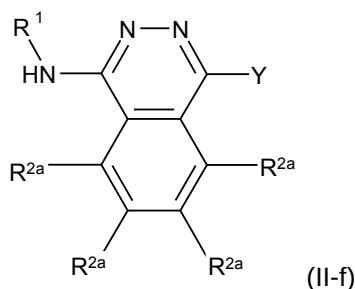
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3 - C_8 циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} ; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

Ілюстративний варіант здійснення 69. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-f):

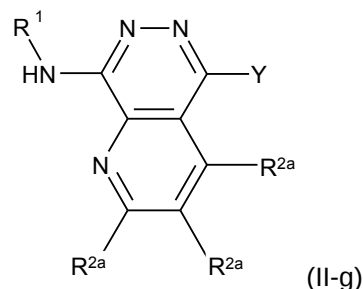


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 70. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-g):

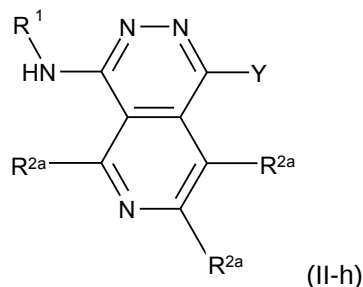


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 71. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-h):

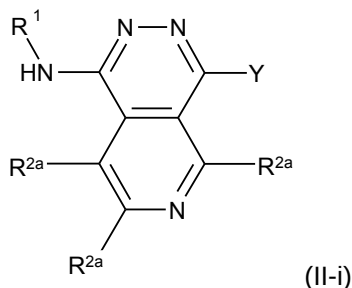


або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

- 5 Ілюстративний варіант здійснення 72. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-i):

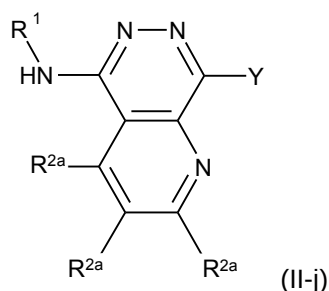


- 10 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

- 15 Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

- 20 Ілюстративний варіант здійснення 73. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 4, де сполука формули (II) являє собою сполуку формули (II-j):



- 25 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений одним або більшою кількістю з галогену, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу; та

- 30 Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений будь-яким одним, двома або трьома з C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

- 35 Ілюстративний варіант здійснення 74. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де сполуку вибрано зі сполук 1-81, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату, стереоізомеру або таутомеру.

Ілюстративний варіант здійснення 75. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де сполуку вибрано зі сполук, зазначених у Таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату, стереоізомеру або таутомеру.

- 40 Ілюстративний варіант здійснення 76. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де сполуку вибрано зі сполук, зазначених у Таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату, стереоізомеру або таутомеру.

Ілюстративний варіант здійснення 77. Сполука за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 74-76 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

Ілюстративний варіант здійснення 78. Сполука за будь-яким із ілюстративних варіантів

здійснення 74-76 або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ілюстративний варіант здійснення 79. Ізотопне похідне сполуки за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення.

5 Ілюстративний варіант здійснення 80. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

10 Ілюстративний варіант здійснення 81. Спосіб лікування або запобігання захворювання або розладу, пов'язаного з NLRP3, причому спосіб включає введення суб'єкту щонайменше однієї терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення.

Ілюстративний варіант здійснення 82. Спосіб інгібування NLRP3, причому спосіб включає введення суб'єкту щонайменше однієї терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення.

15 Ілюстративний варіант здійснення 83. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення для застосування при лікуванні або запобіганні захворюванню або розладу, пов'язаному з NLRP3.

Ілюстративний варіант здійснення 84. Застосування сполуки за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню або розладу, пов'язаному з NLRP3.

20 Ілюстративний варіант здійснення 85. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де суб'єкт є людиною.

Ілюстративний варіант здійснення 86. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де захворювання або розлад, пов'язаний з NLRP3, являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання нирок, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

30 Ілюстративний варіант здійснення 87. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де захворювання або розлад центральної нервової системи є хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, травматичним пошкодженням головного мозку, пошкодженням спинного мозку, аміотрофічним латеральним склерозом або розсіяним склерозом.

Ілюстративний варіант здійснення 88. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де захворювання нирок являє собою гостре ураження нирок, хронічну хворобу нирок або рідкісне захворювання нирок.

40 Ілюстративний варіант здійснення 89. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де захворювання шкіри являє собою псоріаз, гнійний гідраденіт (HS) або атопічний дерматит.

Ілюстративний варіант здійснення 90. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де ревматичне захворювання являє собою дерматоміозит, хворобу Стілла або ювенільний ідіопатичний артрит.

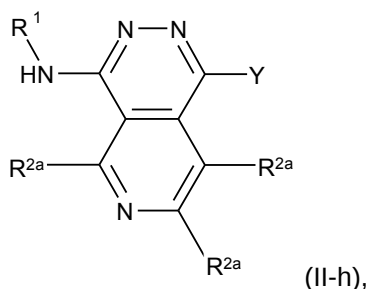
45 Ілюстративний варіант здійснення 91. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, являє собою кріопірин-асоційований аутозапальний синдром.

Ілюстративний варіант здійснення 92. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де кріопірин-асоційований аутозапальний синдром являє собою сімейний застудний аутозапальний синдром, синдром Макла-Уеллса або мультисистемне запальне захворювання неонатального віку.

Ілюстративні варіанти здійснення А

Ілюстративний варіант здійснення 1А. Сполука формули (II-h):

55



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

5 кожен R^{2a} являє собою водень;

R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, C₆-C₁₀ арилу, -R⁴OR⁵ або -NR⁵R⁶; та

10 Y являє собою C₆-C₁₀ арил, де арил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу або -R⁴OR⁵;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

15 R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D; та

n являє собою ціле число від 0 до 4.

Ілюстративний варіант здійснення 2A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1A, де R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₆-C₁₀ арилу, -NR⁴R⁵ або -R⁴OR⁵.

20 Ілюстративний варіант здійснення 3A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 2A, де R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з CN, C₁-C₆ алкілу або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 4A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 3A, де R⁴ являє собою зв'язок.

25 Ілюстративний варіант здійснення 5A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 3A, де R⁵ являє собою водень або C₁-C₆ алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 6A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1A, де R¹ являє собою -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл).

30 Ілюстративний варіант здійснення 7A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 6A, де гетероциклоалкіл заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C₁-C₆ алкілу або -R⁴OR⁵.

Ілюстративний варіант здійснення 8A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 6A, де n являє собою ціле число, вибране з 0 або 1.

35 Ілюстративний варіант здійснення 9A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1A, де R¹ являє собою -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл).

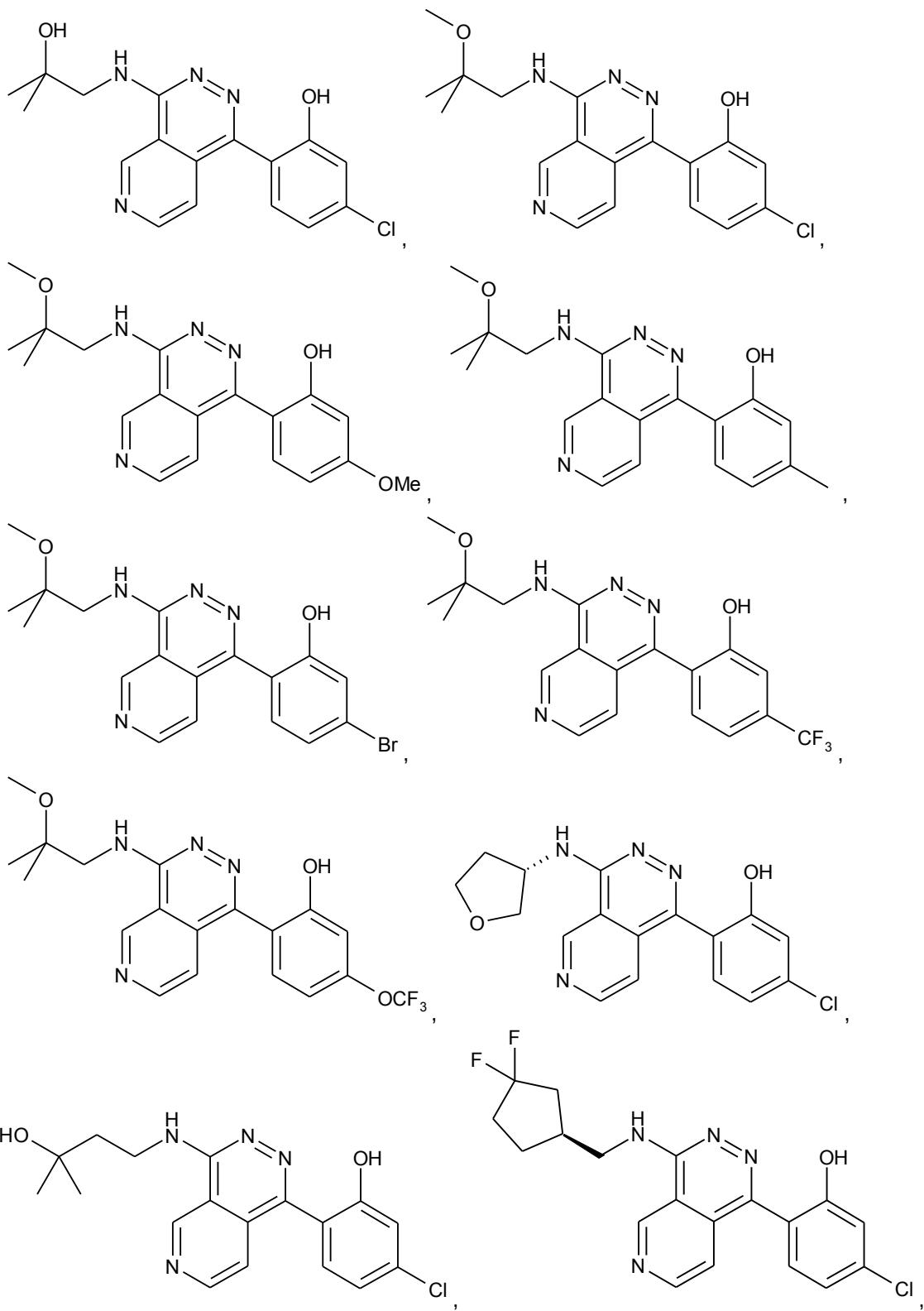
Ілюстративний варіант здійснення 10A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 9A, де циклоалкіл заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C₁-C₆ алкілу або -R⁴OR⁵.

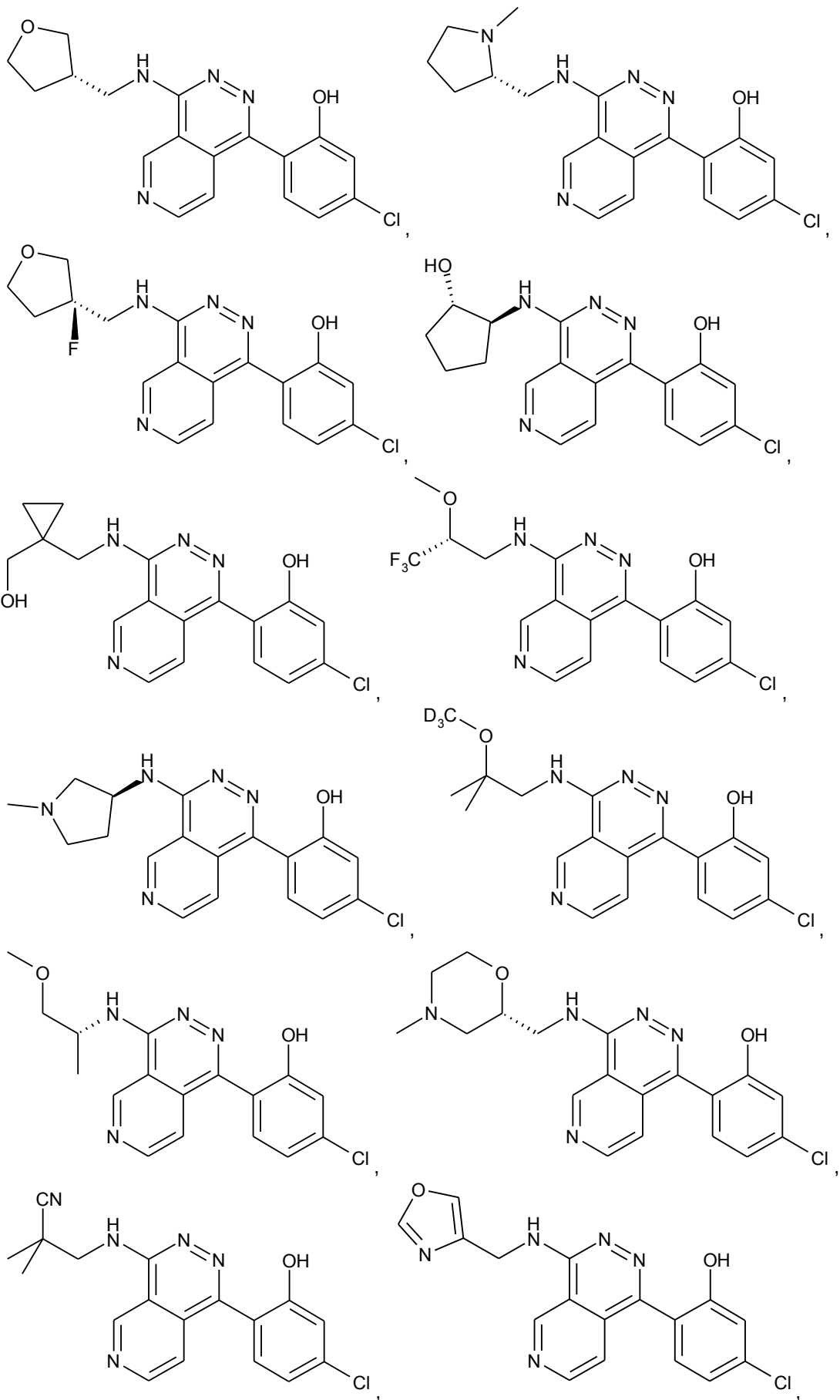
Ілюстративний варіант здійснення 11A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1A, де Y являє собою C₆-C₁₀ арил.

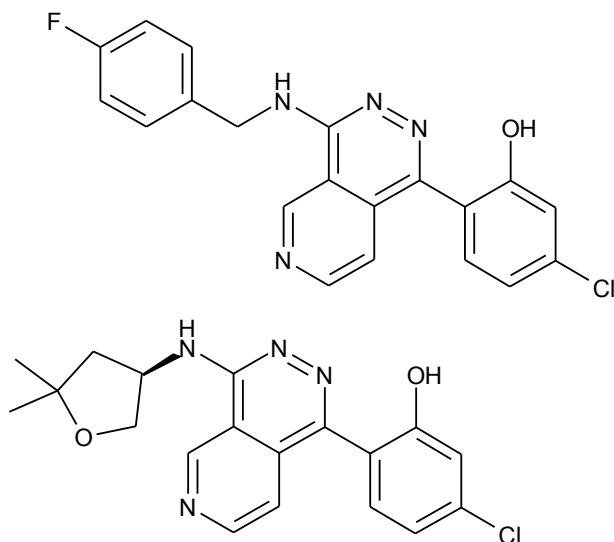
40 Ілюстративний варіант здійснення 12A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 11A, де Y являє собою феніл.

Ілюстративний варіант здійснення 13A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 12A, де феніл заміщений одним або більшою кількістю з галогену, C₁-C₆ алкілу або -R⁴OR⁵.

45 Ілюстративний варіант здійснення 14A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1A, вибрана з







та

Ілюстративний варіант здійснення 15A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 14A, вибрана з

5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;
 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;
 5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;
 2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)-5-

(трифторметокси)фенолу;

(S)-5-хлор-2-(4-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

(S)-5-хлор-2-(4-(((3,3-дифторциклопентил)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

(R)-5-хлор-2-(4-(((3-фтортетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-

іл)фенолу;

5-хлор-2-(4-((2-(метокси-d3)-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

5-хлор-2-(4-((оксазол-4-ілметил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу; і

5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу.

Ілюстративний варіант здійснення 16A. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 15A, вибрана з

5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

5-метокси-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

(S)-5-хлор-2-(4-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу;

5-хлор-2-(4-((оксазол-4-ілметил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу; і

5-хлор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу.

Ілюстративний варіант здійснення 17A. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за ілюстративним варіантом здійснення 1A та фармацевтично прийнятний носій.

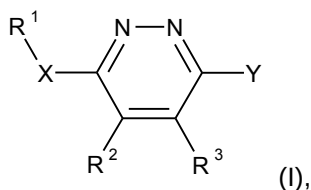
Ілюстративний варіант здійснення 18A. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за ілюстративним варіантом здійснення 14A та фармацевтично прийнятний носій.

Ілюстративний варіант здійснення 19A. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за ілюстративним варіантом здійснення 15A та фармацевтично прийнятний носій.

Ілюстративний варіант здійснення 20A. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за ілюстративним варіантом здійснення 16A та фармацевтично прийнятний носій.

Ілюстративні варіанти здійснення B

Ілюстративний варіант здійснення 1B. Сполука формули (I):



(I),

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер,

де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

5 R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

10 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

15 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

20 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

30 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; або

35 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

40 R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

45 R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

50 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

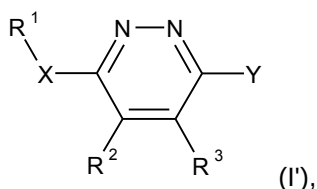
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

55 за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 2В. Сполука формули I':



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

5 X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

10 R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарили, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

15 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарили;

20 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

25 R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

40 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

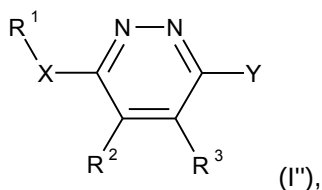
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

45 t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення ЗВ. Сполука формули I'':



50

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

X являє собою N(R^a), O, S або C(R^b)(R^c);

5 R^a являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R^a циклізується з R¹ з утворенням 3-8-членного гетероциклоалкілу;

R^b являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

R^c являє собою водень або C₁-C₆ алкіл; або

R^b та R^c разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл;

10 Y являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

15 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

25 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

30 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл, де R⁴ може являти собою лише зв'язок з -R⁴OR⁵;

40 R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

45 R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

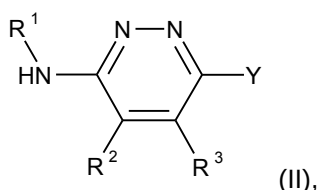
R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

50 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 4В. Сполука формули II:



55

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер, де:

5 У являє собою C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, 5-9-членного гетероарилу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅;

10 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸) або -R⁴P(O)(R⁵)₂, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу;

20 R² являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу;

25 R³ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил, 5-9-членний гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_iR⁵, -R⁴S(O)_iN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_i(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ або -R⁴SF₅, де C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, галогену або C₁-C₆ галогеналкілу; або

R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

35 R^{2a} являє собою водень, дейтерій, C₁-C₆ алкіл, галоген або C₁-C₆ галогеналкіл;

R⁴ являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл або C₂-C₆ алкініл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D;

40 R⁶ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

R⁷ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил;

45 R⁸ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил; або

R⁷ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

t дорівнює 1 або 2;

50 за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 5B. Сполука за ілюстративним варіантом здійснення 1B, де:

X являє собою N(R^a) або O;

R^a являє собою водень або C₁-C₆ алкіл;

55 Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶ або -R⁴SF₅;

60 R¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, -(CH₂)_n-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), -(CH₂)_n-(3-8-членний гетероциклоалкіл), -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀ арил) або -(CH₂)_n-(5-9-членний гетероарил), де C₁-C₆

алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл, C₃-C₈ циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, CN, C₁-C₆ алкілу або -R⁴OR⁵;

5 R² являє собою водень або C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю галогенів;

R³ являє собою водень або C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю галогенів; або

10 R² та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де C₃-C₈ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a};

R^{2a} являє собою галоген;

R⁴ являє собою зв'язок або C₁-C₆ алкіл;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆ алкіл або C₁-C₆ галогеналкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю D; та

15 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

за умови що R¹ не являє собою C₂ або C₄ алкіл, заміщений морфолінілом.

Ілюстративний варіант здійснення 6В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Х являє собою N(R^a) або О.

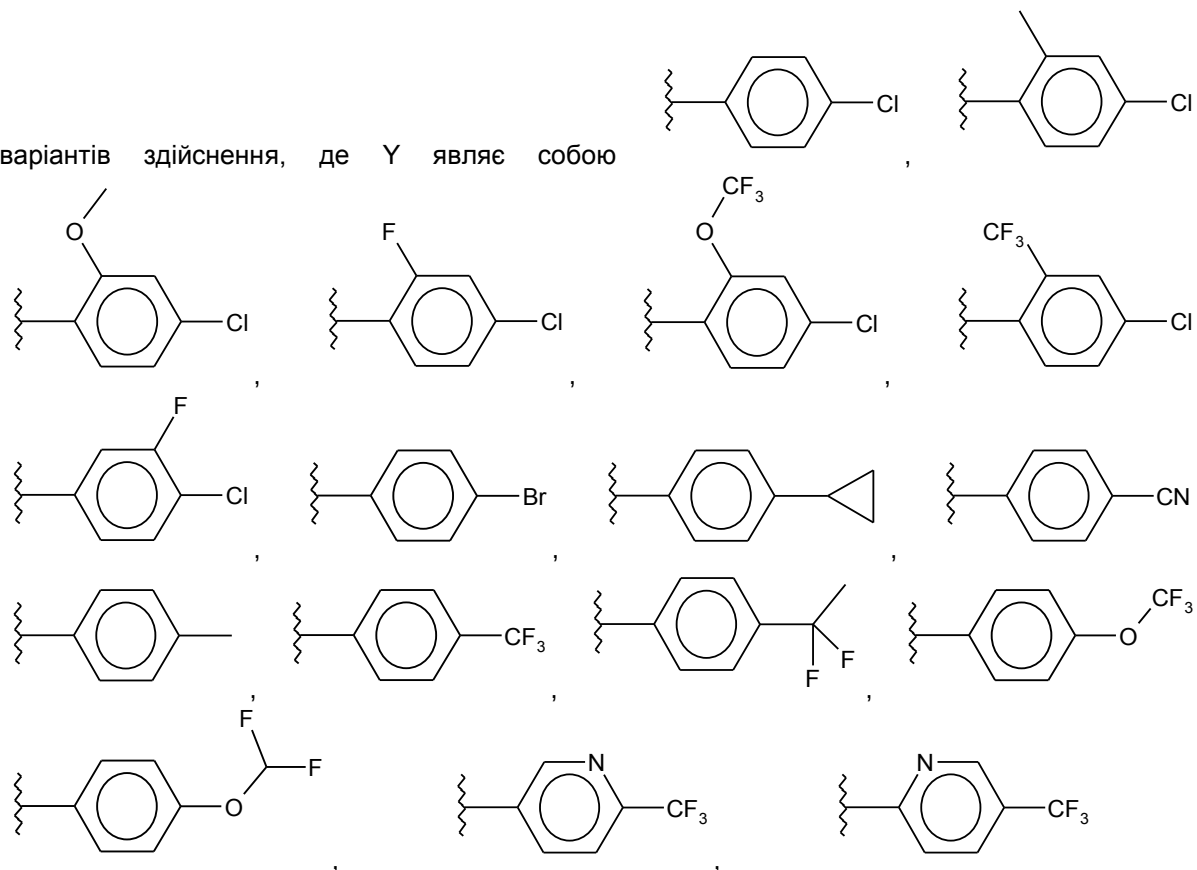
20 Ілюстративний варіант здійснення 7В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Х являє собою NH.

Ілюстративний варіант здійснення 8В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил, де 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀ арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

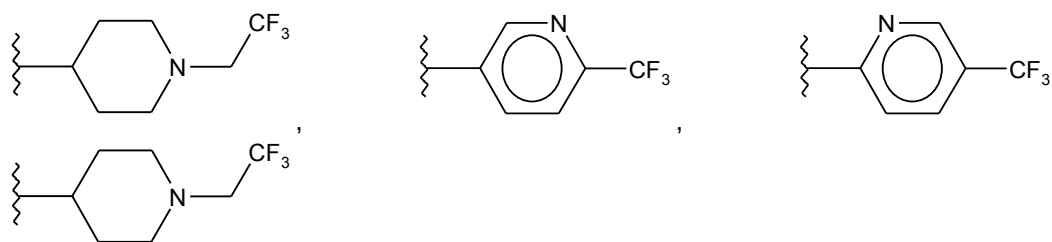
25 Ілюстративний варіант здійснення 9В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де Y являє собою піперидиніл або феніл, причому піперидиніл або феніл заміщений одним або більшою кількістю з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

30 Ілюстративний варіант здійснення 10В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

варіантів здійснення, де Y являє собою



35



або

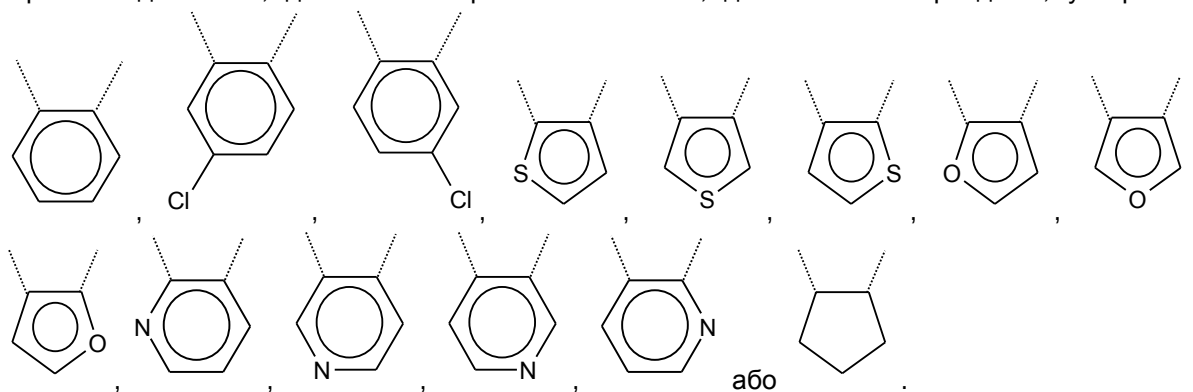
Ілюстративний варіант здійснення 11В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 12В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^3 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 13В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил, де C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_{10} арил або 5-9-членний гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю R^{2a} .

Ілюстративний варіант здійснення 14В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^{2a} являє собою водень або галоген.

Ілюстративний варіант здійснення 15В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^2 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють



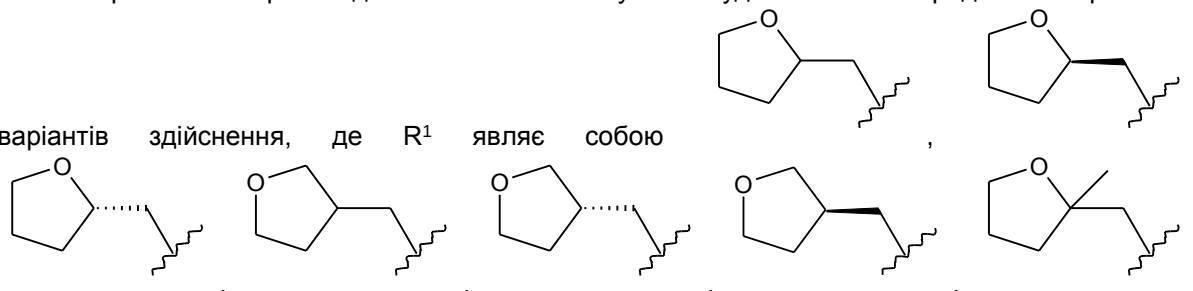
Ілюстративний варіант здійснення 16В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл, де C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

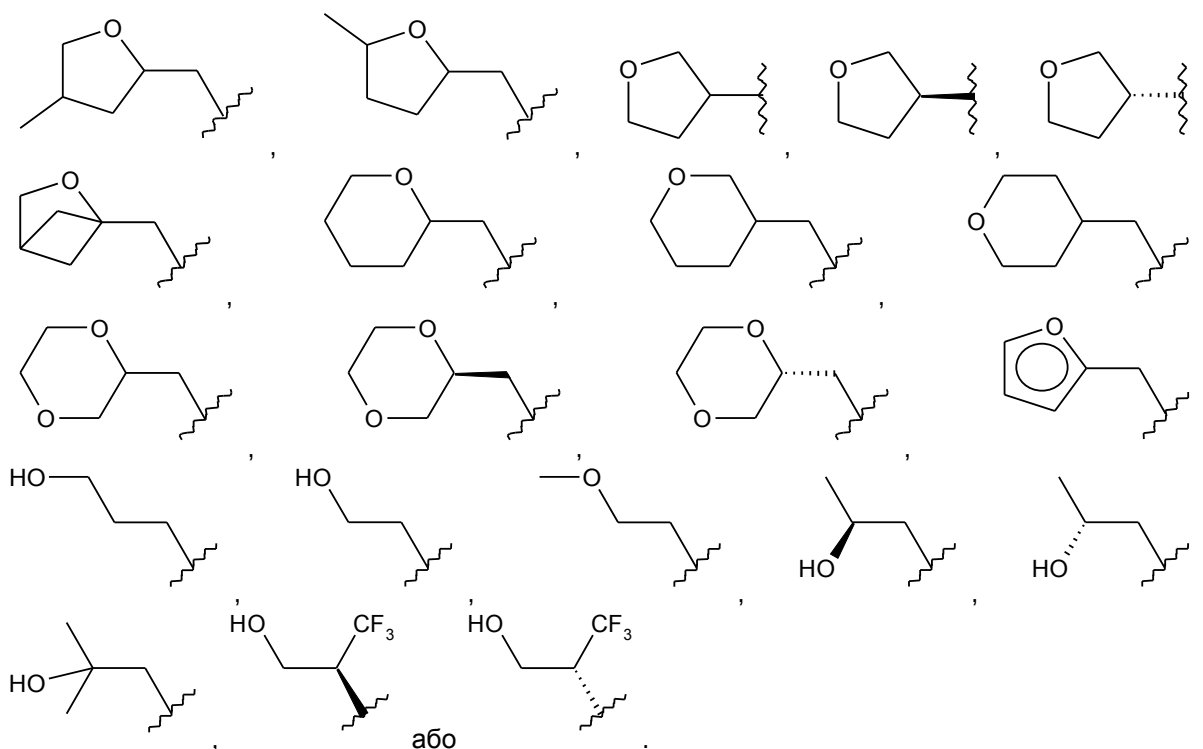
Ілюстративний варіант здійснення 17В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою 3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 18В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^1 являє собою 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю з галогену, $-R^4OR^5$, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арилу або необов'язково заміщеного 5-9-членного гетероарилу.

Ілюстративний варіант здійснення 19В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних

варіантів здійснення, де R^1 являє собою





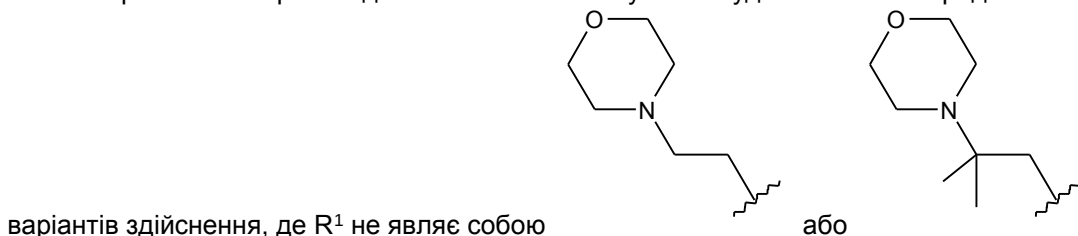
Ілюстративний варіант здійснення 20В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^4 являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл.

10 Ілюстративний варіант здійснення 21В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^5 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл.

Ілюстративний варіант здійснення 22В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де R^6 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл.

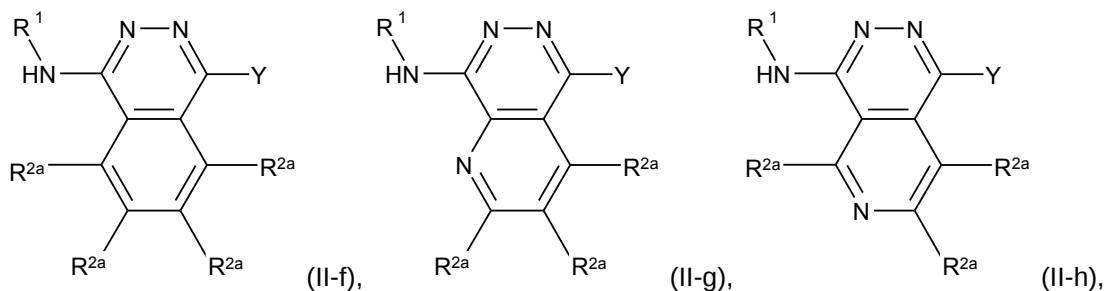
Ілюстративний варіант здійснення 23В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де n дорівнює 0, 1 або 2.

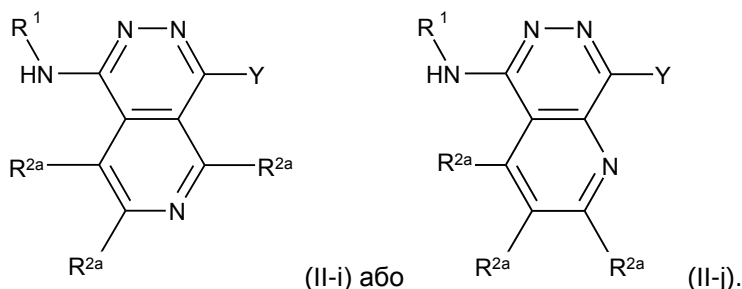
15 Ілюстративний варіант здійснення 24В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних



Ілюстративний варіант здійснення 25В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де сполука являє собою сполуку формули (II-f), (II-g), (II-h), (II-i) або (II-j):

20





або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, гідрат, стереоізомер або таутомер.

Ілюстративний варіант здійснення 26В. Сполука за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення, де сполуку вибрано зі сполук, зазначених у таблиці 1 або таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, гідрату, стереоізомеру або таутомеру.

Ілюстративний варіант здійснення 27В. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із попередніх ілюстративних варіантів здійснення та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

Ілюстративний варіант здійснення 28В. Спосіб модуляції NLRP3, що включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 1В-26В або фармацевтичної композиції за ілюстративним варіантом здійснення 27В.

Ілюстративний варіант здійснення 29В. Спосіб лікування або запобігання захворюванню або розладу, що включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 1В-26В або фармацевтичної композиції за ілюстративним варіантом здійснення 27В.

Ілюстративний варіант здійснення 30В. Сполука за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 1В-26В або фармацевтична композиція за ілюстративним варіантом здійснення 27В для застосування при лікуванні або запобіганні захворюванню або розладу.

Ілюстративний варіант здійснення 31В. Застосування сполуки за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 1В-26В для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню або розладу.

Ілюстративний варіант здійснення 32В. Застосування сполуки за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 1В-26В для лікування або запобігання захворюванню або розладу.

Ілюстративний варіант здійснення 33В. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 28В-32В, де захворювання або розлад являє собою захворювання або розлад, пов'язаний з NLRP3.

Ілюстративний варіант здійснення 34В. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 28В-33В, де суб'єкт є людиною.

Ілюстративний варіант здійснення 35В. Спосіб, сполука або застосування за будь-яким із ілюстративних варіантів здійснення 28В-34В, де захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти господаря", алодинію або захворювання, пов'язане з NLRP3.

Ілюстративний варіант здійснення 36В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де захворювання або розлад центральної нервової системи являє собою хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, травматичне ушкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку, аміотрофічний латеральний склероз або розсіяний склероз.

Ілюстративний варіант здійснення 37В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де захворювання нирок являє собою гостре ураження нирок, хронічну хворобу нирок або рідкісне захворювання нирок.

Ілюстративний варіант здійснення 38В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де захворювання шкіри являє собою псоріаз, гнійний гідраденіт (HS) або атопічний дерматит.

Ілюстративний варіант здійснення 39В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де ревматичне захворювання являє собою дерматоміозит, хворобу Стілла або ювенільний ідіопатичний артрит.

Ілюстративний варіант здійснення 40В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де захворювання, пов'язане з NLRP3, є у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3.

Ілюстративний варіант здійснення 41В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним

варіантом здійснення 40B, де захворювання, пов'язане з NLRP3, у суб'єкта, який був визначений як носій зародкової або соматичної немовчазної мутації у NLRP3, являє собою кріопірин-асоційований аутозапальний синдром.

Ілюстративний варіант здійснення 42В. Спосіб, сполука або застосування за ілюстративним варіантом здійснення 35В, де кріопірин-асоційований аутозапальний синдром являє собою сімейний застудний аутозапальний синдром, синдром Макла-Уеллса або мультисистемне запальне захворювання неонатального віку.

ПРИКЛАДИ

В ілюстративних цілях нейтральні сполуки формули (I) були синтезовані та протестовані у прикладах. Слід розуміти, що нейтральні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук за допомогою звичайних методик у даній галузі техніки (наприклад, шляхом омилення естеру в сіль карбонової кислоти або гідролізу амідів з утворенням відповідної карбонової кислоти, а потім перетворення карбонової кислоти на сіль карбонової кислоти).

15 Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) реєстрували при 400 МГц, як зазначено, та при 300,3 К, якщо не зазначено інше; хімічні зсуви (δ) вказані у мільйонних частках (м. ч.). Спектри реєстрували за допомогою приладу Bruker Avance 400 з 8, 16 та 32 скануваннями.

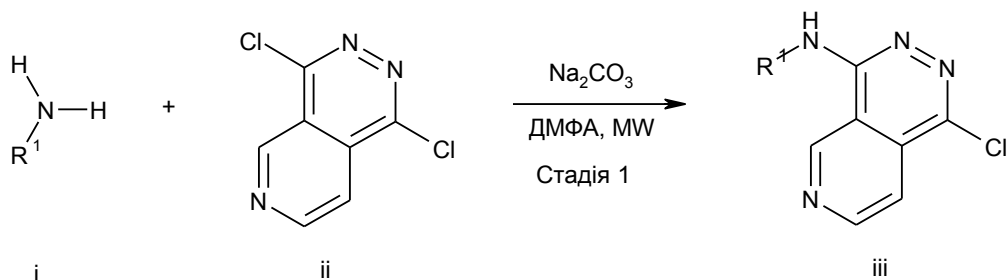
Хроматограми та спектри PX-MC реєстрували за допомогою Shimadzu PXMC-2020. Об'єми проб, що вводилися, становили 0,7-8,0 мкл, а швидкості потоку, як правило, становили 0,8 або 1,2 мл/хв. Способами виявлення були діодна матриця (DAD) і виявлення розсіювання світла при випаровуванні (ELSD), а також позитивна іонізація електророзпорошенням. Діапазон MC становив 100-1000 Да. Розчинники являли собою градієнти води та ацетонітрилу, що містять модифікатор (як правило, 0,01-0,04 %), як-от трифтороцтова кислота або карбонат амонію.

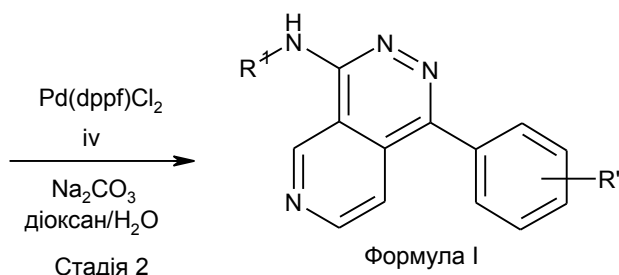
Скорочення:

ДМФА	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
IEP	іонізація електророзпорощенням
EtOAc або EA	етилацетат
EtOH	етанол
год.	година(-и)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
PXMC	рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
MeCN або ACN	ацетонітрил
хв	хвилина(-и)
mw	мікрохвильове випромінювання
m/z	маса/заряд
РЕ	петролейний етер
препаративна	препаративна високоєфективна рідинна хроматографія
ВЕРХ	
к. т.	кімнатна температура
В	вихід

Відповідний загальний шлях отримання сполуки за цією заявкою може бути описаний з використанням протоколу А зі схеми 2 у цьому документі.

Схема 2



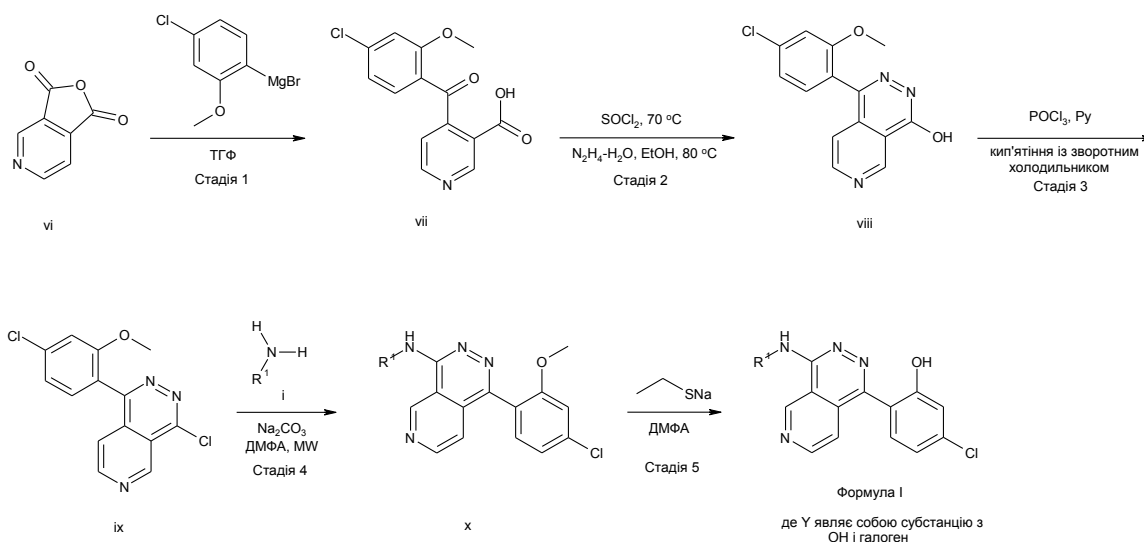


де R' являє собою замінники Y

Стадія 1 включає реакцію $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ між аміном (i) та арилдихлоридом (ii) з отриманням цільової хлорарильної проміжної сполуки (iii). Стадія 2 включає перехресне поєднання між проміжною сполукою (iii) та бажаними бороновими кислотами або боронатами iv з одержанням бажаної сполуки формули I. Аміни i, арилдихлориди ii та боронові кислоти або боронати iv є або комерційно доступними, або відомими у хімічній літературі, якщо не зазначено інше.

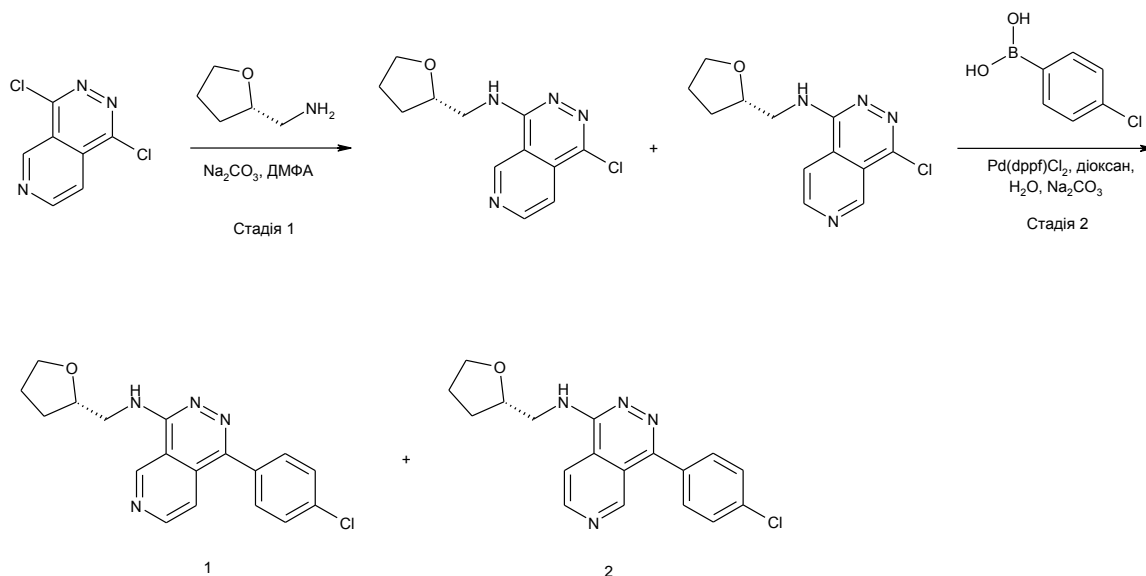
Відповідний загальний шлях отримання сполуки за цією заявкою може бути описаний з використанням протоколу B зі схеми 3 у цьому документі.

Схема 3



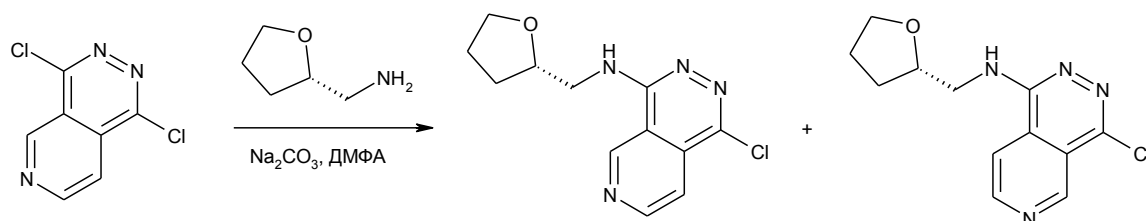
Стадія 1 включає розкриття комерційно доступного ангідриду 3,4-піридиндікарбонової кислоти vi за допомогою реагенту Грін'єра для отримання карбонової кислоти vii. Стадія 2 включає хлорування, а потім конденсацію гіdraзином з отриманням піридазину viii. Стадія 3 потім включає ще одне хлорування з отриманням ключової проміжної сполуки ix, що у свою чергу можна використовувати на стадії 4 як реакцію $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ з аміном (i) для отримання азафалазинів x. Стадія 5 потім включає зняття захисту метилового етеру з подальшим отриманням сполуки формули I.

Приклад 1. Синтез (S)-1-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну (сполука 1) та (S)-4-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-1-аміну (сполука 2)



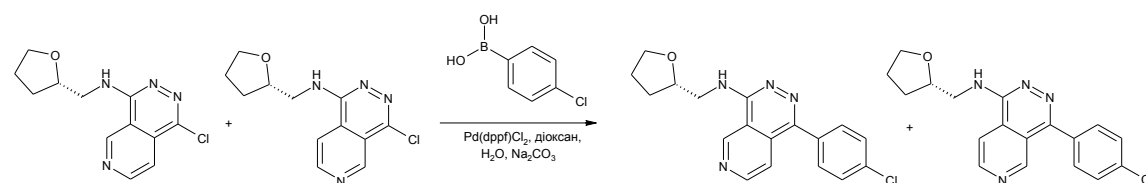
Стадія 1. Синтез (S)-1-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну та (S)-4-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну

5



У мікрохвильову пробірку об'ємом 8 мл додавали 1,4-дихлорпіrido[3,4-d]піридазин (250 мг, 1,25 ммоль, 1,00 екв.), 1-[(2S)-оксолан-2-іл]метанамін (152 мг, 1,50 ммоль, 1,20 екв.), Na₂CO₃ (397 мг, 3,75 ммоль, 3,00 екв.) та ДМФА (2 мл). Кінцеву реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хв при 130 °С. Хід реакції відстежували за допомогою PXMC. Реакційну суміш потім гасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3×15 мл етилацетату. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи PE/EA (1:9), з отриманням (S)-1-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну та (S)-4-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну (150 мг, 45 %, суміш двох ізомерів) у вигляді олії жовтого кольору. PXMC (ES, m/z): RT=0,54 хв, m/z=265,0 [M+1]⁺.

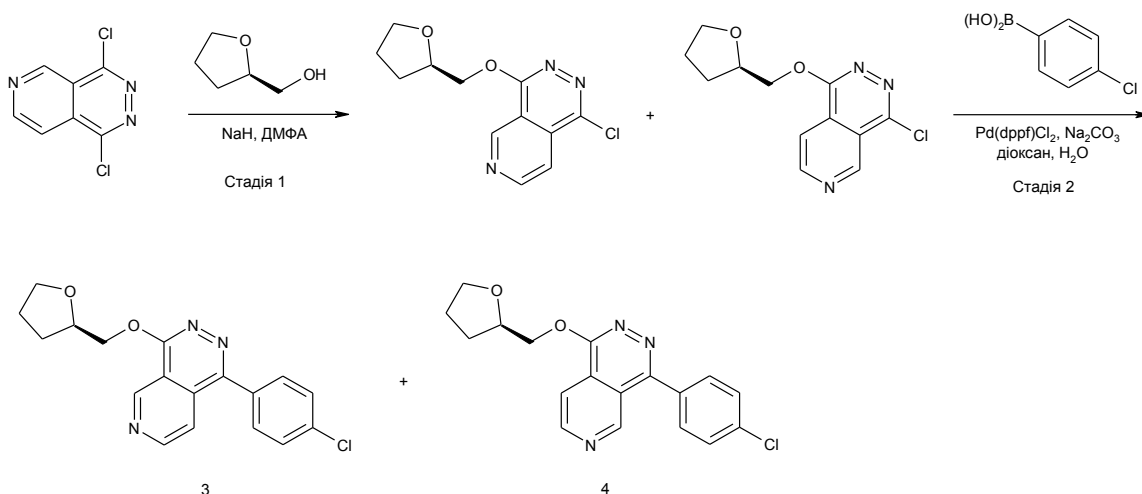
Стадія 2: синтез (S)-1-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну (сполука 1) та (S)-4-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-1-аміну (сполука 2)



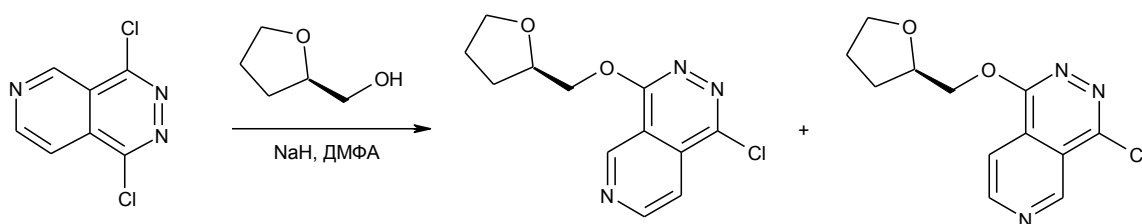
У мікрохвильову пробірку об'ємом 8 мл, що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали суміш (S)-1-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну і (S)-4-хлор-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну (150 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.), p-хлорбензолборонової кислоти (106 мг, 0,68 ммоль, 1,20 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (82,9 мг, 0,11 ммоль, 0,20 екв.), Na₂CO₃ (180 мг, 1,70 ммоль, 3,00 екв.), діоксан (2,0 мл, 23,61 ммоль, 41,7 екв.) та H₂O (0,4 мл, 22,20 ммоль, 39,2 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 80 °C на масляній бані. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Отриманий розчин екстрагували 3×5 мл етилацетату та отриману суміш

концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (1:5), з одержанням (S)-1-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну та (S)-4-(4-хлорфеніл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну (160 мг, суміш двох ізомерів) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт (160 мг, чистота = 83,23 %) очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (2#SHIMADZU (HPLC-01)), колонка: XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), рухома фаза В: АСН; швидкість потоку: 60 мл/хв; градієнт: 25 % В-42 % В за 8 хв; довжина хвилі: 254/220 нм. В результаті отримували сполуку 1 (53,3 мг, 27 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору та сполуку 2 (5,6 мг, 7,3 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. Сполука 1: РХМС (ES, m/z): RT=0,66 хв, m/z=341,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,80 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,21 (т, J1=J2=5,7 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 2H), 7,66 - 7,59 (м, 3H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,80 - 3,63 (м, 3H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,97 - 1,77 (м, 2H), 1,71-1,66 (м, 1H). Сполука 2: РХМС (ES, m/z): RT=0,65 хв, m/z=341,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (с, 1H), 9,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (т, J1=J2=5,7 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (м, 2H), 7,67 - 7,60 (м, 2H), 4,31 - 4,20 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,77 - 3,61 (м, 3H), 2,07 - 1,77 (м, 3H), 1,74 - 1,61 (м, 1H).

Приклад 2. Синтез (R)-1-(4-хлорфеніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[3,4-d]піридазину (сполука 3) та (R)-4-(4-хлорфеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[3,4-d]піридазину (сполука 4)

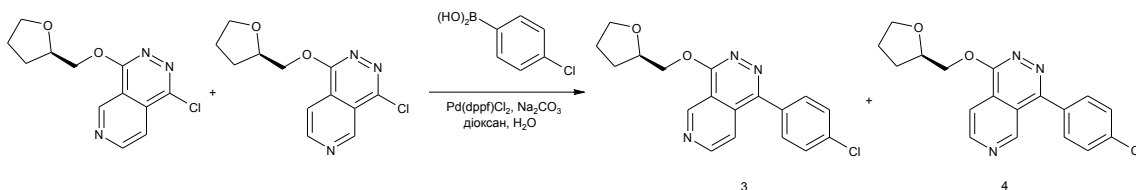


Стадія 1: Синтез (R)-1-хлор-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[3,4-d]піридазину та (R)-4-хлор-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[4,3-d]піридазину



У 3-х горлу круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали (R)-((тетрагідрофуран-2-іл)метанол (61,3 мг, 0,60 ммоль, 0,80 екв.), ДМФА (1,5 мл, 19,38 ммоль, 25,9 екв.) та NaH (36,0 мг, 1,50 ммоль, 2,00 екв., 60 % у мінеральній олії). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С. Потім порціями додавали 1,4-дихлорпіrido[3,4-d]піридазин (150 мг, 0,75 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 25 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Потім реакційну суміш гасили додаванням 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3*5 мл етилацетату. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (5:1), з отриманням (R)-1-хлор-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[3,4-d]піридазину та (R)-4-хлор-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піrido[4,3-d]піридазину (160 мг, 80 %, суміш двох ізомерів) у вигляді олії світло-жовтого кольору. РХМС (ES, m/z): RT=0,60 хв, m/z=266 [M+1]⁺.

Стадія 2: синтез (R)-1-(4-хлорфеніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазину (сполука 3) та (R)-4-(4-хлорфеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазину (сполука 4)

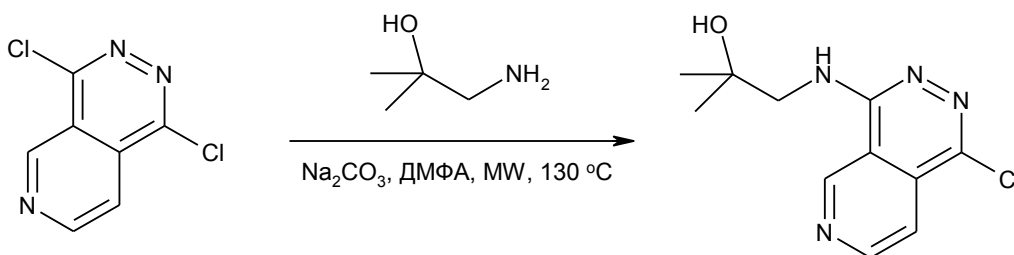


5

У герметично закриту пробірку об'ємом 10 мл додавали (R)-1-хлор-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазин та (R)-4-хлор-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[4,3-d]піридазин (150 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.), п-хлорбензолборонову кислоту (106 мг, 0,67 ммоль, 1,20 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (82,6 мг, 0,11 ммоль, 0,20 екв.), Na₂CO₃ (119 мг, 1,13 ммоль, 2,00 екв.), діоксан (1,5 мл, 17,7 ммоль, 31,4 екв.) та H₂O (0,3 мл, 16,7 ммоль, 29,5 екв.) при 25 °C. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C у атмосфері азоту. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Отриманий розчин екстрагували 3×5 мл етилацетату. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (1:3), з отриманням (R)-1-(4-хлорфеніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[3,4-d]піридазину та (R)-4-(4-хлорфеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридо[4,3-d]піридазину (150 мг, чистота = 78,30 %, суміш двох ізомерів) у вигляді олії світло-жовтого кольору. Неочищений продукт (150 мг, чистота = 78,30 %) очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) та ACN (витримка 35 % ACN протягом 12 хв); детектор УФ 254/220 нм. В результаті отримували сполуку 3 (3,3 мг, 12 %) у вигляді твердої речовини білого кольору та сполуку 4 (75,8 мг, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 3: РХМС (ES, m/z): RT=1,57 хв, m/z=342 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (д, J=1,0 Гц, 1H), 9,08 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,83 - 7,73 (м, 3H), 7,73 - 7,66 (м, 2H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 2,19 - 2,06 (м, 1H), 2,06 - 1,79 (м, 3H). Сполука 4: РХМС (ES, m/z): RT=1,04 хв, m/z=342 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63-9,30 (м, 1H), 9,13-9,07 (м, 1H), 8,12-7,77 (м, 3H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 4,76 - 4,58 (м, 2H), 4,42-4,37 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,94 - 1,82 (м, 2H).

Приклад 3. 5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол (сполука 82)

Стадія 1. Синтез 1-({1-хлорпіридо[3,4-d]піридазин-4-іл}аміно)-2-метилпропан-2-олу

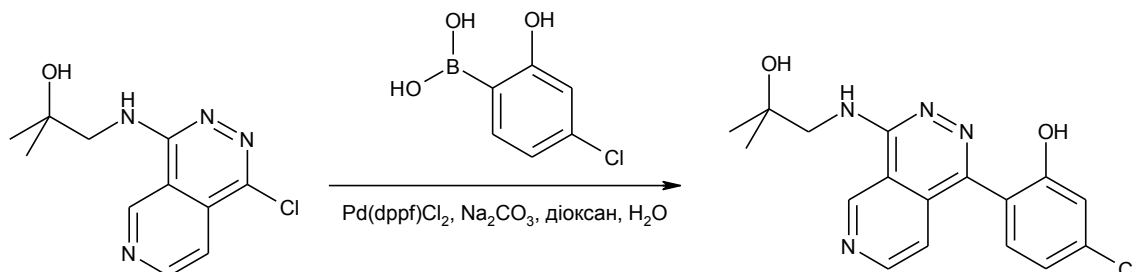


35

У герметично закриту пробірку об'ємом 20 мл додавали 1,4-дихлорпіридо[3,4-d]піридазин (1,00 г, 5,00 ммоль, 1,00 екв.), 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (0,42 г, 4,75 ммоль, 0,95 екв.), ДМФА (10,00 мл) та Na₂CO₃ (1,59 г, 15,00 ммоль, 3,00 екв.) за кімнатної температури. Кінцеву реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хв при 130 °C. Реакцію проводили двісті разів паралельно. Всі реакційні розчини потім збирали та фільтрували для видалення неорганічних солей. Потім фільтрат концентрували до 160~200 мл при зниженому тиску. Залишок розбавляли в ДХМ (200 мл) та струшували на ультразвуковій бані протягом 10 хв (тверді речовини темно-коричневого кольору осаджувалися в розчині), потім додавали петролейний етер (200 мл). Після перемішування протягом 20 хв отриману суміш розбавляли іншою порцією петролейного етеру (80 мл). Осаджені тверді речовини збирали фільтрацією, а осад на фільтрі потім промивали водою (2 × 60 мл). Тверді речовини збирали та сушили у вакуумі. (Якщо небажаний регіоізомер все ще виявляється за допомогою РХ-МС та Н-

ЯМР, тверді речовини знову розчиняли в ДМФА та повторювали описані вище процедури обробки). В результаті отримували 1-({1-хлорпіrido[3,4-d]піридазин-4-іл}аміно)-2-метилпропан-2-ол (103,0 г, вихід: 40 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (РХМС, ESI): RT=0,83 хв, m/z=253,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (д, J=1,0 Гц, 1H), 9,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,93 - 7,77 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 3,64 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,19 (с, 6H).

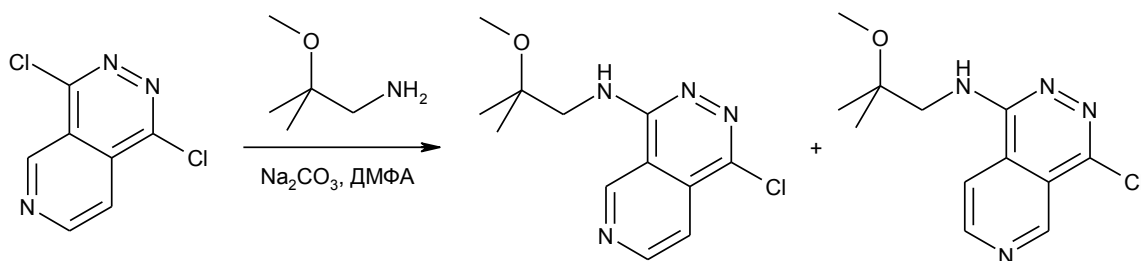
Стадія 2. Синтез 5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу (сполука 82)



До перемішаного розчину 1-({1-хлорпіrido[3,4-d]піридазин-4-іл}аміно)-2-метилпропан-2-олу (500 мг, 1,98 ммоль, 1,00 екв.) і 4-хлор-2-гідроксифенілборонової кислоти (375 мг, 2,176 ммоль, 1,10 екв.) в діоксані та H₂O (5:1,8 мл) частинами додавали Pd(dppf)Cl₂ (275 мг, 0,376 ммоль, 0,19 екв.) та Na₂CO₃ (426 мг, 4,019 ммоль, 2,03 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 1 години при 80 градусах С в атмосфері азоту. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою за таких умов: колонка, С18 силікагель; рухома фаза, MeOH у воді, градієнт 30 % за 10 хв; детектор, УФ 254 нм, з отриманням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), рухома фаза В: ДХМ: EtOH=9: 1--ВЕРХ; швидкість потоку: 25 мл/хв; градієнт: 55 % В-55 % В за 13 хв, 55 % В; довжина хвилі: 254 нм; RT1 (хв): 11,5; з отриманням 5-хлор-2-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу (118,7 мг, 17,38 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (ES, m/z): m/z=345,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,80 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,39 - 7,25 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 3,70 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H).

Приклад 4. Синтез 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу (сполука 83)

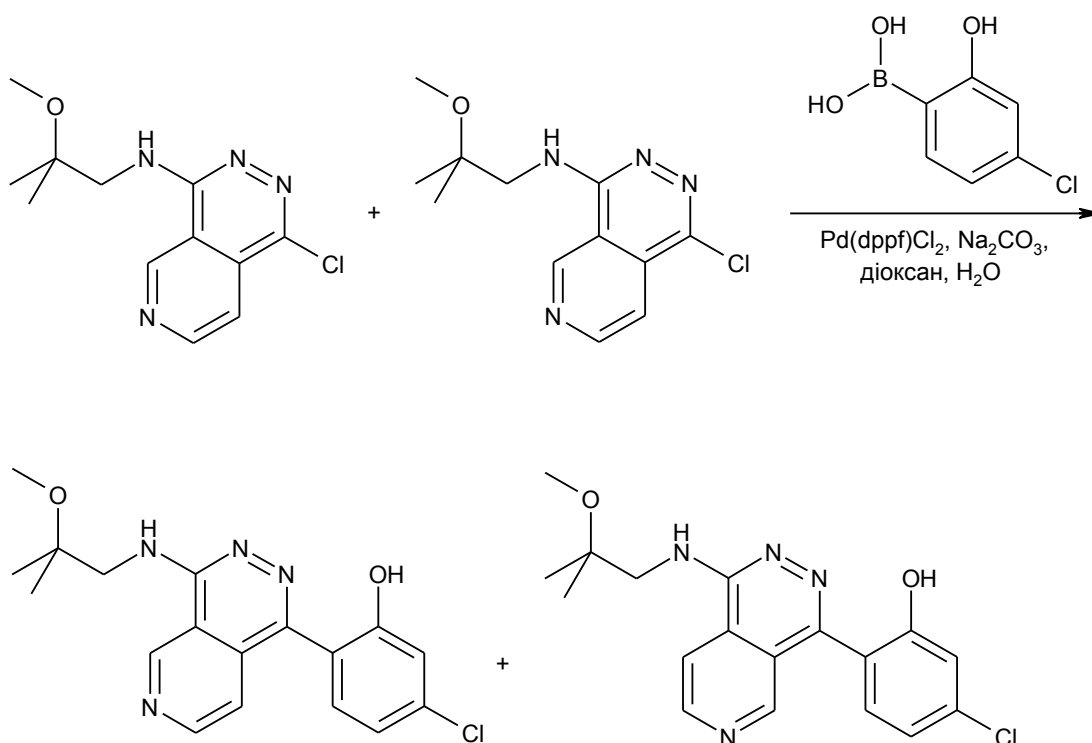
Стадія 1. Синтез 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропіл)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну та 4-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропіл)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну



У герметично закриту мікрохвильову пробірку об'ємом 8 мл додавали 1,4-дихлорпіrido[3,4-d]піридазин (200 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), 2-метокси-2-метилпропан-1-амін (103 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), Na₂CO₃ (318 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.) та ДМФА (3,00 мл). Кінцеву реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 0,5 год. при 130 °С. Бажаний продукт можна було виявити за допомогою РХМС. Отриману суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (1:1), з отриманням 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропіл)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну та 4-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропіл)піrido[4,3-d]піридазин-1-аміну (180,0 мг, вихід = 67,5 %, суміш двох ізомерів) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (EP, m/z): RT=0,61 хв, m/z=267 [M+1]⁺.

Стадія 2: синтез 5-хлор-2-(4-((2-метокси-2-метилпропіл)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-

іл}фенолу (сполука 83)



5 У герметично закриту пробірку об'ємом 8 мл додавали 1-хлор-N-(2-метокси-2-метилпропіл)піридо[3,4-d]піридазин-4-амін (140 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.), 4-хлор-2-гідроксифенілборонову кислоту (181 мг, 1,05 ммоль, 2,00 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (76,8 мг, 0,10 ммоль, 0,20 екв.), Na₂CO₃ (167 мг, 1,57 ммоль, 3,00 екв.), діоксан (2,00 мл) та H₂O (0,30 мл). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна

10 було виявити за допомогою РХМС. Отриману суміш екстрагували ЕА (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 × 5 мл), сушили над безводним MgSO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (1:1), з отриманням 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенолу та

15 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенолу (68,0 мг, чистота = 85,00 %, суміш двох ізомерів) у вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт (68,0 мг, чистота = 85,00 %, суміш двох ізомерів) очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) та ACN (35 % ACN не більше 45 % протягом 8 хв); детектор УФ 254 нм. В результаті отримували 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенол (28,1 мг, вихід = 14,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору та 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенол (4,00 мг, вихід = 2,12 %) у вигляді твердої речовини жовто-зеленого кольору.

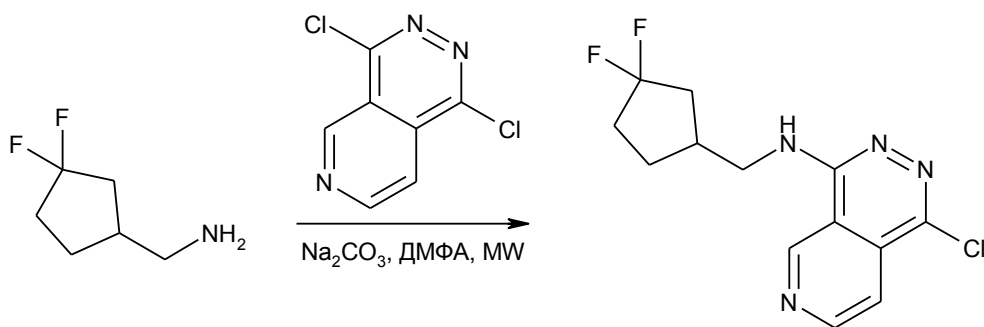
25 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенол (сполука 83)
РХМС (ES, m/z): RT=0,65 хв, m/z=359 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 2H), 3,80 (д, J=6 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).

30 5-хлор-2-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенол
РХМС (ES, m/z): RT=1,23 хв, m/z=359 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,06-7,04 (м, 2H), 3,77 (д, J=6 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).

Приклад 5. 5-хлор-2-{4-[(1S)-3,3-дифторциклопентил]метил}амінопіридо[3,4-d]піридазин-1-іл}фенол (сполука 91)

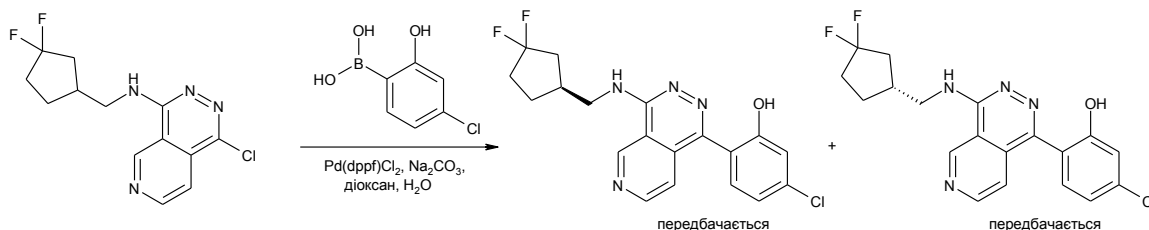
Стадія 1. 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]піридо[3,4-d]піридазин-4-амін

35



В автоклав об'ємом 20 мл додавали 1-(3,3-дифторциклопентил)метанамін (300 мг, 2,22 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-дихлорпіrido[3,4-d]піридазин (444 мг, 2,22 ммоль, 1,00 екв.), Na₂CO₃ (707 мг, 6,66 ммоль, 3,00 екв.) та ДМФА (6,00 мл). Отриману суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хв при 130 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали EtOAc (3 × 5 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), рухома фаза В: ACN; швидкість потоку: 25 мл/хв; градієнт: 40 % В-55 % В за 10 хв, 55 % В; довжина хвилі: 254 нм; RT1 (хв): 9. В результаті одержували 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін (150 мг, вихід = 22,62 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС: (ES, m/z): RT=0,791 хв, m/z=299,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,75 (с, 1H), 9,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,61-3,57 (м, 5,6 Гц, 2H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,46 - 1,75 (м, 5H), 1,65 - 1,55 (м, 1H).

Стадія 2: 5-хлор-2-[4-({(1S)-3,3-дифторциклопентил}метил)аміно]піrido[3,4-d]піридазин-1-іл]фенол (сполука 91)



У флакон об'ємом 8 мл додавали 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]піrido[3,4-d]піридазин-4-амін (100 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), 4-хлор-2-гідроксифенілборонову кислоту (69,2 мг, 0,40 ммоль, 1,20 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (73,5 мг, 0,10 ммоль, 0,30 екв.), діоксан (0,50 мл), Na₂CO₃ (106,44 мг, 1,00 ммоль, 3,00 екв.), H₂O (0,10 мл). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи РЕ/ЕА (1:1), з отриманням 1-хлор-N-[(3,3-дифторциклопентил)метил]піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну (105 мг, чистота = 92 %, суміш двох ізомерів). Продукт суміші (105 мг) очищали хіральною препаративною ВЕРХ у таких умовах: колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; рухома фаза А: гекс. (0,2 % FA)--ВЕРХ, рухома фаза В: MeOH: EtOH=1: 1--ВЕРХ; швидкість потоку: 20 мл/хв; градієнт: 15 % В-15 % В за 21 хв; довжина хвилі: 220/254 нм; RT1 (хв): 13,98; RT2 (хв): 17,41; розчинник зразка: MeOH: ДХМ=1: 1; обсяг, що вводиться: 0,5 мл; кількість прогонів: 4. В результаті отримували 5-хлор-2-[4-({(1S)-3,3-дифторциклопентил}метил)аміно]піrido[3,4-d]піридазин-1-іл]фенол (26,10 мг, вихід = 19,17 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору і 5-хлор-2-[4-({(1R)-3,3-дифторциклопентил}метил)аміно]піrido[3,4-d]піридазин-1-іл]фенол (14,00 мг, вихід = 10,69 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Пік першого елюювання (сполука 91):

РХМС: (ES, m/z): RT=1,09 хв, m/z=391,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,38 - 7,28 (м, 2H), 7,08 - 7,00 (м, 2H), 3,67-3,31 (м, 2H), 2,75 - 2,67 (м, 1H), 2,35 - 2,31 (м, 1H), 2,24 - 1,95 (м, 4H), 1,66 - 1,61 (м, 1H).

Пік другого елюювання:

РХМС: (ES, m/z): RT=1,09 хв, m/z=391,1 [M+1]⁺.

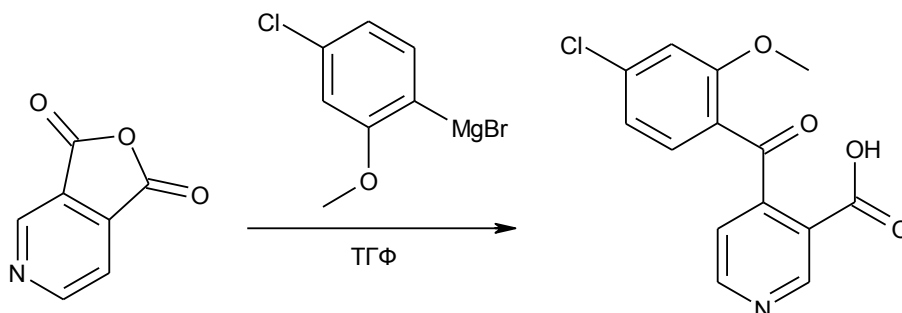
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м,

1H), 7,38 - 7,28 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,73 - 3,58 (м, 2H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,46 - 2,29 (м, 1H), 2,29 - 1,81 (м, 4H), 1,66 - 1,61 (м, 1H).

Аналогічно, стереохімію сполук 94, 97, 100 та 105 присвоювали довільно.

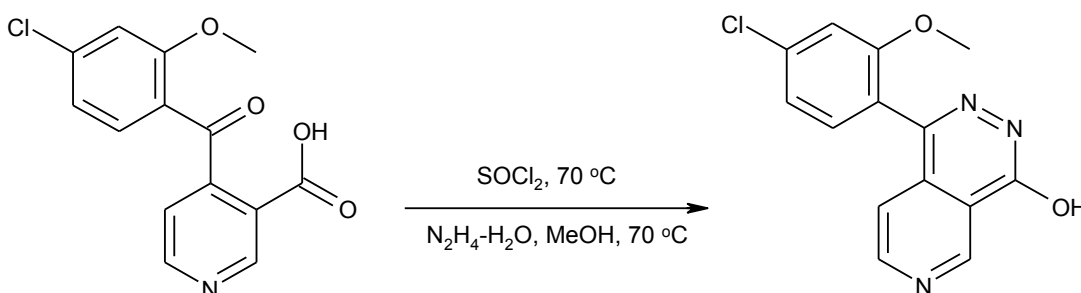
Приклад 6. 5-хлор-2-(4-[(1S, 2S)-2-гідроксициклопентил]аміно}піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол (сполука 95)

Стадія 1. Синтез (1S, 2S)-2-((1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-іл)аміно)циклопентан-1-олу



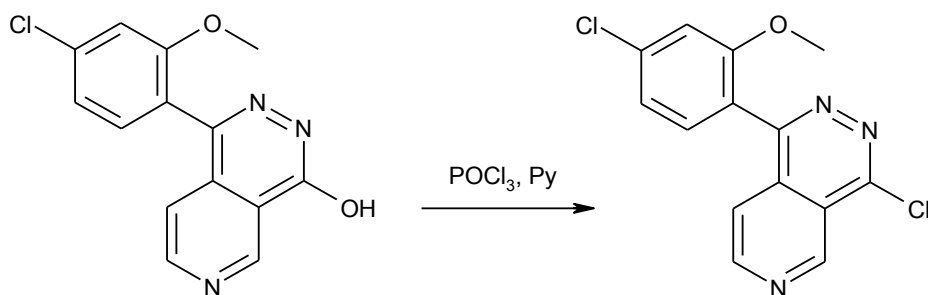
До перемішаного розчину фуру[3,4-с]піридин-1,3-діону (30,0 г, 201,20 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофурани (300 мл) по краплях додавали бром(4-хлор-2-метоксифеніл)магній (0,5 М у ТГФ) (241 мл, 120 ммоль, 0,60 екв.) при -78 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 25 °С в атмосфері азоту. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Реакційну суміш гасили додаванням води (150 мл) при 0 °С. Осаджені тверді речовини збирали фільтрацією та промивали водою (3 × 50 мл). В результаті отримували 4-(4-хлор-2-метоксибензоїл)піридин-3-карбонову кислоту (20 г, вихід = 34,08 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. РХМС: (ES, m/z): RT=0,662 хв, m/z=292,0 [M+1]⁺.

Стадія 2. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-олу



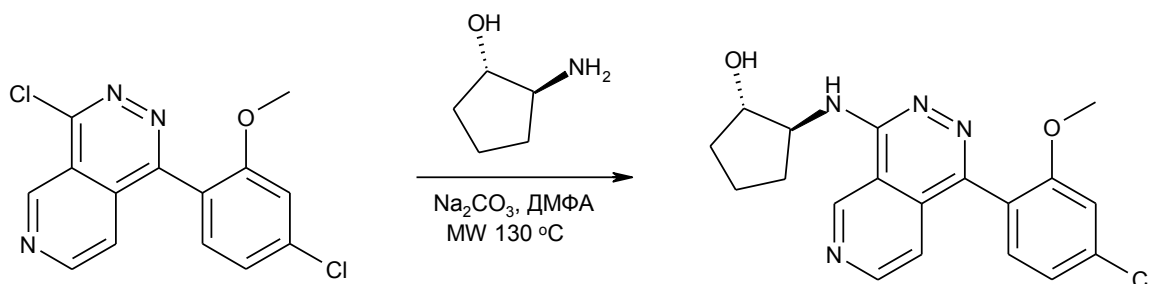
У круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали 4-(4-хлор-2-метоксибензоїл)піридин-3-карбонову кислоту (5,00 г, 17,1 ммоль, 1,00 екв.) та SOCl₂ (50 мл). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 70 °С. Реакцію відстежували за допомогою ТШХ. Після завершення реакції отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (50 мл) і додавали в розчин NH₂NH₂·H₂O (3,43 г, 68,6 ммоль, 4,00 екв.), MeOH (50 мл) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при 70 °С на олійній бані. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Осаджені тверді речовини збирали фільтруванням. Неочищений продукт (4 г, чистота = 90 %) очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 мм, 10 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) та ACN (утримання 39 % ACN за 17 хв); детектор, УФ 254/220 нм. В результаті отримували 1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піридо[3,4-d]піридазин-4-ол (2,0 г, вихід = 40,6 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. РХМС: (ES, m/z): RT=0,723 хв, m/z=288,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,94 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 3,75 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піридо[3,4-d]піридазину



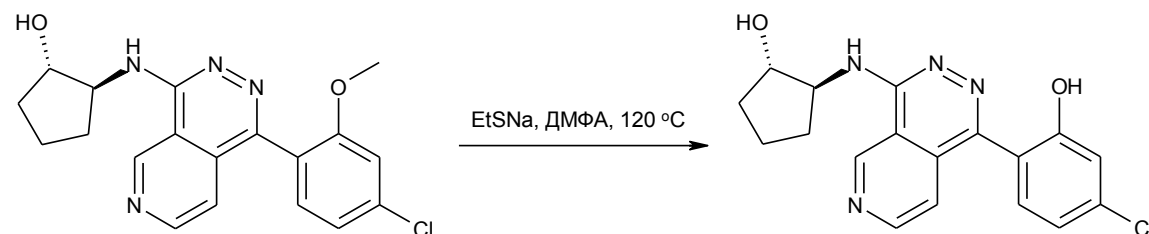
У круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали 1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піrido[3,4-d]піридазин-4-ол (2,5 г, 8,69 ммоль, 1,00 екв.) та POCl₃ (40 мл), піридин (4 мл). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при 100 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Реакцію гасили 500 мл бікарбонату натрію (водн.) та 500 мл EtOAc при 0 °С. Отриману суміш екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску. В результаті отримували 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піrido[3,4-d]піридазин (1,5 г, вихід = 56,38 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС (ES, m/z): RT=0,845 хв, m/z=306,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,84 - 9,68 (м, 1H), 9,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,56 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 1H), 3,74 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез (1S, 2S)-2-((1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піrido[3,4-d]піридазин-4-іл)аміно)циклопентан-1-олу



У мікрохвильову пробірку об'ємом 8 мл додавали 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піrido[3,4-d]піридазин (90 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), (1S, 2S)-2-аміноциклопентан-1-ол (44,6 мг, 0,44 ммоль, 1,50 екв.), Na₂CO₃ (93,5 мг, 0,88 ммоль, 3,00 екв.) та 2 мл NMP при кімнатній температурі, кінцеву реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 60 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Реакційну суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ES, m/z): RT=0,629 хв, m/z=371 [M+1]⁺.

Стадія 5: Синтез 5-хлор-2-(4-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол) (сполука 95)

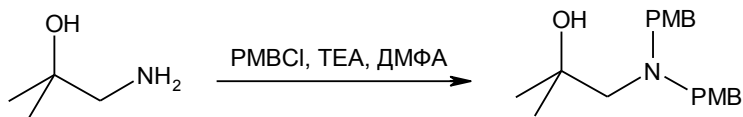


В реакційну суміш з VTT-2772-1 додавали (етилсульфаніл)натрій (371,80 мг, 4,43 ммоль, 15,00 екв.) при кімнатній температурі. Кінцеву реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 120 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Реакцію гасили 20 мл води, екстрагували ДХМ (3×20 мл), потім концентрували. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, умови були такими: колонка: XBridge Shield OBD RP18, 30*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), рухома фаза В: ACN; швидкість потоку: 60 мл/хв; градієнт: 26 % В-46 % В за 8 хв, 46 % В; довжина хвилі: 254 нм; RT1 (хв): 6,5; з отриманням 5-хлор-2-(4-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол) (44,2 мг, вихід = 42 %) у вигляді

твердої речовини брудно-білого кольору. РХМС (ES, m/z): RT=0,598 хв, m/z=357 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,73 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H).

5 Приклад 7. 5-хлор-2-(4-[[2-(d₃)метокси-2-метилпропіл]аміно]піридо[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол (сполука 99)

Стадія 1. Синтез 1-{біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-2-метилпропан-2-олу



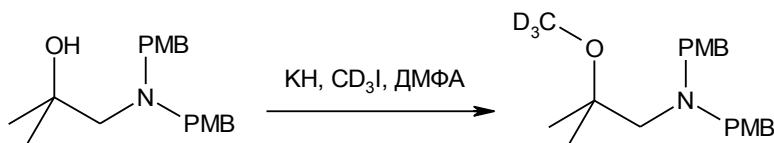
10

У флакон об'ємом 40 мл додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (2,00 г, 22,43 ммоль, 1,00 екв.), PMBCl (17,57 г, 112,18 ммоль, 5,00 екв.), TEA (11,35 г, 112,18 ммоль, 5,00 екв.) та ДМФА (20 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Після того, як органічний шар гасили водою 30 мл і екстрагували ДХМ (30 мл x 3), органічний шар концентрували у вакуумі, залишок очищали флеш-хроматографією з оберненою фазою в наступних умовах: колонка, C18; рухома фаза, MeCN у воді, градієнт 0 % - 100 % за 30 хв; детектор, УФ 254 нм. В результаті отримували 1-{біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-2-метилпропан-2-ол (2,9 г, вихід = 39,23 %) у вигляді олії коричневого кольору. РХМС (ES, m/z): RT=0,758 хв, m/z=330,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38 - 7,17 (м, 4H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 4H), 4,07 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,73 (д, J=5,9 Гц, 9H), 2,57 (с, 2H), 1,09 (с, 6H).

15

20

Стадія 2. Синтез [2-(d₃)метокси-2-метилпропіл]біс[(4-метоксифеніл)метил]аміну



25

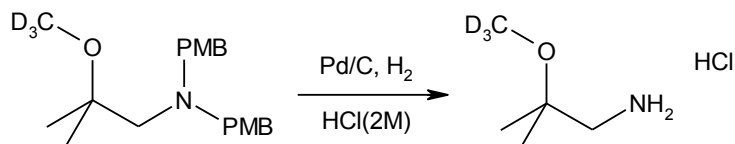
У 3-х горлу круглодонну колбу об'ємом 100 мл додавали 1-{біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-2-метилпропан-2-ол (500 мг, 1,51 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (15 мл), KN(30 %) (1,00 г, 7,55 ммоль, 5,00 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім додавали CD₃I (660 мг, 4,55 ммоль, 3,00 екв.) у ТГФ (15 мл) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Реакцію гасили 50 мл NH₄Cl (водн.), отриману суміш екстрагували EtOEt (3x50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим NaCl (водн.) (2 x 50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою у таких умовах: колонка, C18; рухома фаза, MeCN у воді, градієнт від 0 % до 100 % за 30 хв; детектор, УФ 254 нм. В результаті отримували [2-(d₃)метокси-2-метилпропіл]біс[(4-метоксифеніл)метил]амін (400 мг, вихід = 76,04 %) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (ES, m/z): RT=0,812 хв, m/z=357,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,31 - 7,18 (м, 4H), 6,95 - 6,79 (м, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,56 (с, 4H), 2,45 (с, 2H), 1,06 (с, 6H).

30

35

40

Стадія 3. Синтез 2-(d₃)метокси-2-метилпропан-1-аміну

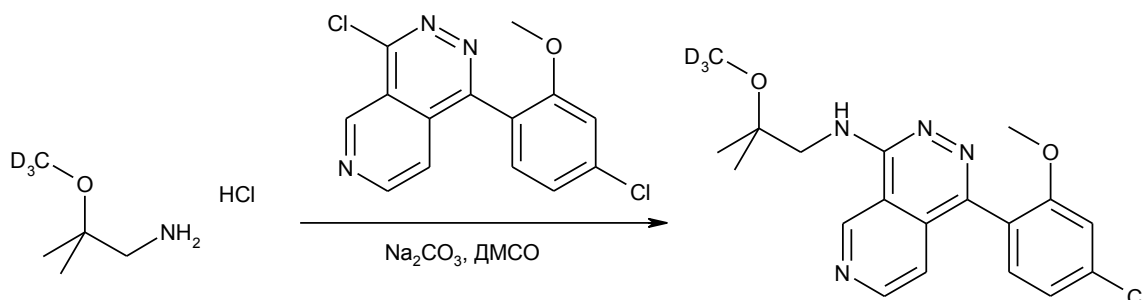


45

У круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали [2-(d₃)метокси-2-метилпропіл]біс[(4-метоксифеніл)метил]амін (1,00 г, 2,88 ммоль, 1,00 екв.), Pd/C (154 мг, 1,44 ммоль, 0,50 екв.) та MeOH (100 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері водню. Хід реакції відстежували за допомогою РХ-МС. 5 мл HCl(2M) додавали у цей розчин, потім реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали MeOH (3 x 10

мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. В результаті отримували 2-(d3)метокси-2-метилпропан-1-амін (200 мг, вихід = 48,90 %) у вигляді твердої речовини червоного кольору. РХМС: (ES, m/z): RT=0,268 хв, m/z=107,0 [M+H]⁺.

5 Стадія 4. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифеніл)-N-(2-(метокси-d3)-2-метилпропіл)піrido[3,4-d]піридазин-4-аміну



10 У флакон об'ємом 20 мл додавали сіль 2-(d3)метокси-2-метилпропан-1-аміну та кислоти (104 мг, 0,98 ммоль, 2,00 екв.), 4-хлор-1-(4-хлор-2-метоксифеніл)піrido[3,4-d]піридазин (150 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.), Na₂CO₃ (259 мг, 2,45 ммоль, 5,00 екв.) та ДМСО (3 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Отриману суміш безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення. ЖХМС 110: (ES, m/z): RT=0,828 хв, m/z=376,0[M+1]⁺.

15 Стадія 5: Синтез 5-хлор-2-(4-[[2-(d3)метокси-2-метилпропіл]аміно]піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенолу (сполука 99)



20 У круглодонну колбу об'ємом 50 мл додавали реакційну суміш з VTT-2628-4, додавали (етилсульфаніл)натрій (179 мг, 2,13 ммоль, 10,00 екв.) і ДМСО (4 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 годин при 120 °С. Хід реакції відстежували за допомогою РХМС. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали MeOH (3 × 10 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (80 мг, чистота = 60 %) очищали препаративною ВЕРХ у таких умовах (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) та ACN (20 % ACN до 70 % за 8 хв); детектор, УФ 254 нм. В результаті отримували 5-хлор-2-(4-[[2-(d3)метокси-2-метилпропіл]аміно]піrido[3,4-d]піридазин-1-іл)фенол (24,8 мг, вихід= 32,20 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС: (ES, m/z): RT=1,266 хв, m/z=362,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,68 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (м, 1H), 7,42 - 7,29 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Синтез сполук

Сполуки 1-82 синтезували відповідно до протоколу А.

35 Сполуки 82-105 синтезували відповідно до протоколу А або В.

Сполуки 106-116, 127, 129-130 та 132-136 синтезували відповідно до протоколу А.

Сполуки 117-126, 128 та 131 синтезували відповідно до протоколу В.

Приклад 8. Дані ¹H ЯМР

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР

Сп. №	^1H ЯМР
82	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (с, 1H), 9,80 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,39-7,25 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 3,70 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H).
83	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 2H), 3,80 (д, J=6 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).
84	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,81 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,57 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,59-6,56 (м, 2H), 3,79 (д, J=2,4 Гц, 5H), 3,24 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).
85	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,81 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85-6,76 (м, 2H), 3,80 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
86	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,22 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 2H), 3,81 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
87	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 9,85 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 3,82 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).
88	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,87-8,85 (м, 1H), 7,67 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,81 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,25 (д, J=1,4 Гц, 6H).
89	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,11-3,91 (м, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,22-2,06 (м, 1H).
90	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,67 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,82-3,63 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).
91	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 3,67-3,31 (м, 2H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,24-1,95 (м, 4H), 1,66-1,61 (м, 1H).
92	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,90 (с, 1H), 9,13 (дд, J=5,5, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=5,5, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,70 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H).
93	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,72 (д, J=4,0 Гц, 1H), 9,01 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=6,0, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 4,22 (дд, J=15,5, 2,8 Гц, 1H), 3,90-4,05 (м, 1H), 3,87-3,68 (м, 2H), 3,25 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,50-2,30 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 3H).
94	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,52-7,32 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 4,20 (дд, J=19,0, 2,5 Гц, 2H), 4,02-3,83 (м, 4H), 2,39-2,19 (м, 2H).
95	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H).
96	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,90 (д, J=0,9 Гц, 1H), 9,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18-7,02 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,86-0,63 (м, 4H).
97	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 10,43-10,28 (м, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,90-8,88 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 3H).
98	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 10,24 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 4,82-4,72 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,50-2,48 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,02-1,89 (м, 1H).
99	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,68 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).
100	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, J=9,7, 6,0 Гц, 1H),

Дані ^1H ЯМР

Сп. №	^1H ЯМР
	3,59-3,49 (м, J=9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,7 Гц, 3H).
101	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,67-9,62 (м, 1H), 8,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,11-3,95 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, J=4,7 Гц, 1H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,43 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H).
102	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H).
103	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,49 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,04 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,77 (д, J=5,5 Гц, 2H).
104	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 5H), 7,08-6,99 (м, 3H), 4,89 (д, J=5,9 Гц, 2H).
105	^1H ЯМР (400 МГц, CD3OD- d_4) δ 9,71 (с, 1H), 8,87-8,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,53-7,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,39-7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 5,03-4,99 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).
106	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,33-7,32 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85-6,76 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,69 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).
107	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,69 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,91 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,29-1,21 (м, 12H).
108	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45 (с, 1H), 9,82 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 3H), 5,05 (с, 1H), 3,71 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H).
109	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,80 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,3 Гц, 2H), 5,10 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,03 (д, J=18,8 Гц, 3H), 1,23 (с, 7H).
110	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,47-7,25 (м, 2H), 7,15-6,90 (м, 2H), 4,92-4,74 (м, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,88-3,69 (м, 2H), 2,41-2,24 (м, 1H), 2,19-1,99 (м, 1H).
111	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,04 (т, 2H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,72-3,49 (м, 4H), 2,88-2,74 (м, J=13,1, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H).
112	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,1 Гц, 2H), 5,57 (с, 1H), 3,96-3,78 (м, 5H), 3,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H).
113	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,14 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 3H).
114	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,92-8,77 (м, 1H), 8,04 (т, $J_1=J_2=5,6$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,13-6,97 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,19-4,04 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,0 Гц, 3H).
116	^1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 9,72-9,68 (м, 1H), 8,89-8,87 (м, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H).
117	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,22 (с, 1H), 9,81 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,30 (дд, J=5,6, 0,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,16 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,35-4,37 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 1,98-1,96 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 3H), 1,64-1,52 (м, 1H).
118	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,58 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,25 (т, J=13,3 Гц, 2H), 3,79 (т, J=12,9 Гц, 2H).
119	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,62 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,70 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР

Сп. №	^1H ЯМР
120	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 5,11 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,03-3,57 (м, 4H).
121	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,59-3,49 (м, J=9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,7 Гц, 3H).
122	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,45-7,19 (м, 2H), 7,12-6,92 (м, 2H), 5,11 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,11-3,55 (м, 4H).
123	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,04 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,89 (ддд, J=11,3, 4,4, 1,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,57-3,49 (м, 2H), 3,30 (дд, J=11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,13 (дкд, J=11,2, 7,3, 3,4 Гц, 1H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,31 (кд, J=12,1, 4,5 Гц, 2H).
124	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,67 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,12-4,02 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,83 (с, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,50-3,24 (м, 3H).
125	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,79 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 2H), 3,88 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,30 (с, 4H).
126	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J=2,5 Гц, 2H), 4,84-4,76 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 3H), 2,02 (с, 1H).
127	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,34 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,03 (с, 2H), 4,61-4,54 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 2H).
128	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,52 (дтт, J=11,1, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,97 (ддд, J=11,7, 4,4, 2,1 Гц, 2H), 3,49 (тд, J=11,8, 2,1 Гц, 2H), 2,04 (ддд, J=12,6, 4,5, 2,1 Гц, 2H), 1,71 (кд, J=12,0, 4,4 Гц, 2H).
129	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=6,6 Гц, 2H), 5,05 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,86 (п, J=7,3 Гц, 1H), 3,77 (дт, J=12,1, 5,7 Гц, 1H), 3,62 (дт, J=13,3, 6,5 Гц, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,09 (к, J=8,2 Гц, 1H), 1,78 (к, J=9,4 Гц, 1H), 1,65 (п, J=9,8 Гц, 1H), 1,24 (к, J=9,8 Гц, 1H).
131	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,47-9,34 (м, 1H), 8,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,73 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,40-3,15 (м, 6H), 1,92-1,80 (м, 6H).
132	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,48 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 3H), 4,81 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,22 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 1H), 2,16-1,99 (м, 2H), 1,72 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,33 (д, J=7,6 Гц, 4H).
133	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,21 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,19 (с, 2H), 5,06 (с, 1H), 3,69 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,36-3,31 (м, 10H), 1,23 (с, 6H).
134	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,20 (с, 1H), 9,82-9,77 (м, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,78 (м, J ₁ =5,6, J ₂ =2,4 Гц, 2H), 5,09 (с, 1H), 3,69 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H).
135	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,69 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,89 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).
136	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,76 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,61-6,54 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,79 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,68 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,23 (д, J=1,4 Гц, 6H).

Приклад 9. Біологічна активність сполук за цим винаходом

Біологічну активність сполук за цим винаходом визначали за допомогою аналізів, описаних у цьому документі.

Аналіз NLRP3 МКПК людини

Реагенти: МКПК людини (нормальні): iXCells кат. №10HU-003; середовище RPMI 1640 з GlutaMAX: ThermoFisher кат. № 61870127 (повне середовище: 4,5 г/л D-глюкози, 10 % FBS, 100 mM NaPyг, 1 % пеніциліну/стрептоміцину, 10 mM HEPES та 0,05 mM @-меркаптоетанолу; середовище для аналізу: 4,5 г/л D-глюкози, 100 mM NaPyг, 1 % пеніциліну/стрептоміцину, 10 mM HEPES та 0,05 mM меркаптоетанолу; 96-лункові планшети з V-подібним дном: Costar кат. № 3894; LPS (E. coli O26:B6): Sigma кат. № L2654, маточний розчин 5 мг/мл у ФСБ; АТФ: Sigma кат. № A6419, приготовлений у 250 mM маточному розчині в 1 M HEPES (доведений до pH 7,4).

Аналіз NLRP3 МКПК людини. Кріоконсервовані МКПК швидко розморожували при 37 °C на водяній бані протягом 2 хв. Клітини потім центрифугували зі швидкістю 1200 об/хв протягом 5 хв і ресуспендували в ~50 мл свіжого повного середовища RPMI 1640. Підрахунок виконували за допомогою гемоцитометра та доводили до $2,5 \times 10^5$ клітин/мл. У 96-лункові планшети з V-подібним дном висівали 200 мкл МКПК (5×10^4) на лунку і згодом інкубували протягом ночі при 37 °C з 5 % CO₂. Потім готували середовище для аналізу, що містить 100 нг/мл LPS. МКПК потім центрифугували зі швидкістю 1200 об/хв протягом 5 хв, середовище, що містить сироватку, аспірували і відразу ж додавали 150 мкл/лунку середовища для аналізу + LPS. У необроблені контрольні лунки додавали середовище для аналізу, що не містить LPS. Клітини потім праймували LPS протягом 4 год. при 37 °C з 5 % CO₂. Криву "концентрація-відповідь" (concentration response curve-CRC) отримували для 1000X тестованої сполуки в 100 % ДМСО. CRC потім розбавляли 1:50 середовищем для аналізу, а потім додатково розбавляли у співвідношенні 1:5X середовищем для аналізу, в результаті чого отримували кінцеву 4X CRC в 0,4 % ДМСО/середовище для аналізу. 50 мкл/лунку 4X CRC тестованої сполуки або носія (0,4 % ДМСО/середовище для аналізу) потім переносили в кожну лунку і згодом інкубували протягом 30 хв при 37 °C з 5 % CO₂. Клітини стимулювали шляхом додавання 4 мкл 250 mM АТФ, використовуючи 250 mM маточний розчин, приготовлений в 1 M HEPES без подальшого розведення (при кінцевій концентрації 5 mM) протягом 1 год. при 37 °C з 5 % CO₂. Планшети потім центрифугували зі швидкістю 1200 об/хв протягом 5 хв; та 50 мкл середовища переносили в чистий 96-лунковий планшет для зберігання для вимірювання цитокінів з використанням платформи mesoscale і зберігали при -80 °C до проведення аналізу. Сполуки додавали за 30 хвилин до праймування клітин за допомогою LPS, коли потрібно було кількісно визначити TNFα в панелі цитокінів для підтвердження селективності.

У таблиці А кожній сполуці присвоєно код активності в аналізі NLRP3 МКПК людини: А, В, С чи D. Згідно з кодуванням, А означає значення IC₅₀ <0,3 мкМ; В означає значення IC₅₀ ≥0,3 мкМ та <0,5 мкМ; С означає значення IC₅₀ ≥0,5 мкМ та <1,0 мкМ; D означає значення IC₅₀ ≥1,0 мкМ.

Таблиця А

Спол. №	IC ₅₀ МКПК
5	В
6	D
7	А
11	А
14	В
15	D
20	В
21	В
23	С
82	А
83	А
89	А
91	А
93	А

Цільна кров людини - NLRP3

Пробірки, вкриті літій-гепарином, використовували для збирання крові у добровольців. Зразки крові розподіляли по 96-лунковим планшетах, використовуючи 90 мкл на лунку. Праймування виконували шляхом додавання 5 мкл LPS (O26:B6; Sigma L-2654) у кінцевій концентрації 1 мкг/мл протягом 4,5 годин у вологому інкубаторі при 37 °C, 5 % CO₂. За тридцять хвилин до активації NLRP3 до кожної лунки додавали 5 мкл 20X розчину сполуки або носія (2 %

ДМСО) і планшети інкубували на шейкері (450 об./хв) у вологому інкубаторі при 37 °С, 5 % CO₂. Активацію виконували шляхом додавання 3,3 мкл 31Х розчину АТФ на лунку. В кінці 30-хвилинної стимуляції планшети центрифугували (800 г, 10 хв, кімнатна температура) та плазму з кожної лунки заморожували при -80 °С. Рівні IL-1β у супернатанті аналізували, використовуючи аналіз mesoscale discovery (MSD K151TUK) відповідно до інструкцій виробників. Людську цільну кров отримували від здорових добровольців після отримання письмової інформованої згоди.

У таблиці В кожній сполуці присвоєно код активності в аналізі NLRP3 цільної крові людини (ЦКЛ): А або В. Згідно з кодуванням, А означає значення IC₅₀ ≤ 1,0 мкМ; В означає значення IC₅₀ >1,0 мкМ.

Таблиця В

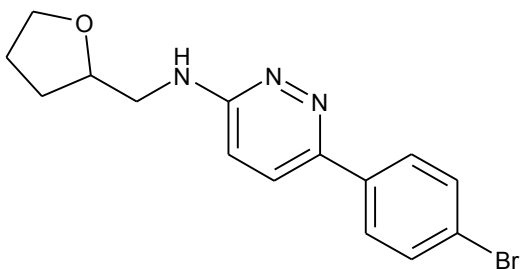
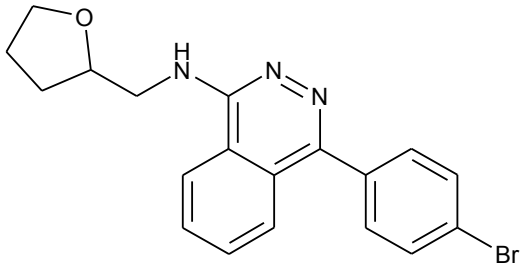
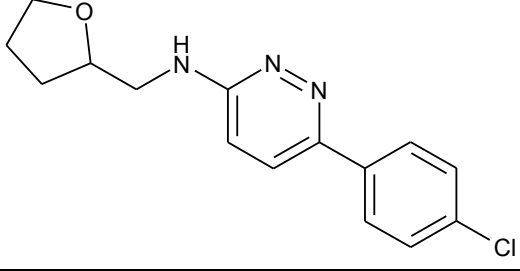
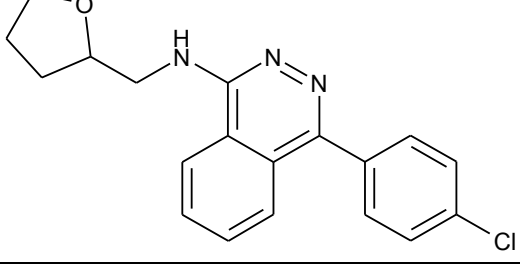
Спол. №	IC ₅₀ ЦКЛ
1	А
2	А
3	В
4	В
5	А
6	А
7	Д
8	А
9	С
10	Д
11	А
12	В
13	А
14	С
15	С
16	С
17	Д
18	А
19	В
20	В
21	А
22	С
23	Д
24	А
106	А
107	А
108	А
109	А
110	А
111	А
112	А
113	А
114	А
115	А
116	А
117	А
118	А
119	А
120	А
121	А
122	А
123	А
124	А
126	А

127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
133	A
134	A
136	A

Приклад 10. Активність сполук

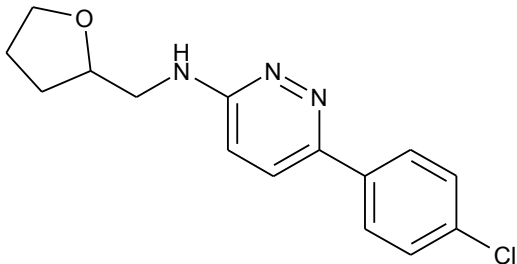
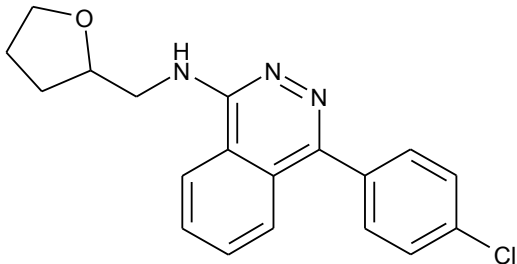
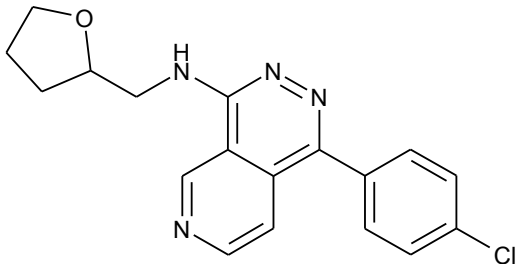
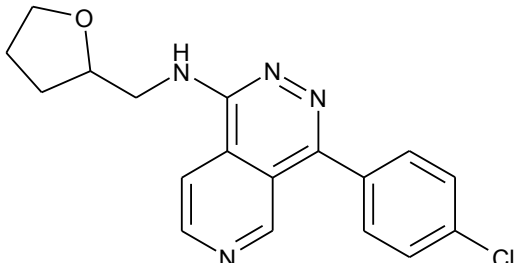
У таблиці нижче вказана покращена активність, що спостерігається. У цьому винаході зазначено, що конденсовані біциклічні аналоги піридину демонструють зменшену активність порівняно з моноциклічними піридазинами, як проілюстровано за допомогою значень активності в аналізі МКПК:

Таблиця С

Структура сполуки	IC ₅₀ МКПК (мкМ)
	3,8
	0,19
	64
	0,27

Крім того, також зазначено, що конкретний регіоізомер піридопіридазину за цим винаходом демонструє поліпшення активності по відношенню до інших регіоізомерів. Введення атома азоту в біциклічну структуру також забезпечує можливість зв'язування білка, що корелює з покращеною активністю цільної крові:

Таблиця D

Структура сполуки	IC ₅₀ МКПК (мкМ)	IC ₅₀ ЦКЛ (мкМ)
	64	> 50
	0,27	> 50
	0,36	8,6
	2,9	42

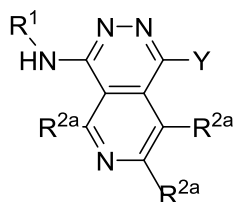
ЕКВІВАЛЕНТИ

Подробиці одного або більшої кількості варіантів здійснення винаходу викладені у доданому описі вище. Незважаючи на те, що способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним у цьому документі, можна використовувати при практичній реалізації або тестуванні цього винаходу, далі описані переважні способи і матеріали. Інші ознаки, об'єкти та переваги цього винаходу стануть очевидними з опису та з формули винаходу. В описі та прикладеній формулі винаходу форми однини включають також множину, якщо контекст явно не диктує інше. Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в цьому документі, мають те саме значення, яке зазвичай розуміється фахівцем у галузі техніки, до якої належить цей опис. Усі патенти та публікації, цитовані у цьому описі, включені за допомогою посилання.

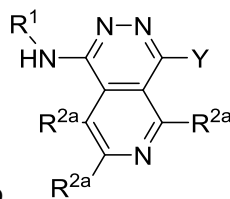
Попередній опис був наведений тільки з метою ілюстрації і не передбачає обмеження цього винаходу точною описаною формою, а тільки формулою винаходу, що додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (II-h) або (II-i):



(II-h) або



(II-i)

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер;
де:

кожен R^{2a} являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, галоген або C_1 - C_6 галогеналкіл;

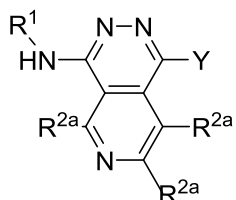
R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більше з галогену або $-R^4OR^5$;

Y являє собою феніл, заміщений одним або більше з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, галогеналкілу, ціано або $-R^4OR^5$;

R^4 являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл; та

R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл.

15 2. Сполука за п. 1, що являє собою сполуку формули (II-h)



(II-h)

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер.

3. Сполука за п. 1, у якій:

кожен R^{2a} являє собою водень;

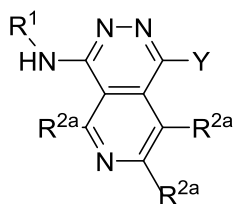
R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більше з галогену або $-R^4OR^5$;

Y являє собою феніл, заміщений одним або більше з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$, де щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці;

R^4 являє собою зв'язок; та

R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл.

25 4. Сполука за п. 3, що являє собою сполуку формули (II-h)



(II-h)

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер;

де:

кожен R^{2a} являє собою водень;

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або більше з галогену або $-R^4OR^5$;

Y являє собою феніл, заміщений одним або більше з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$, де щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці;

R^4 являє собою зв'язок; та

R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл.

35 5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, у якій Y являє собою феніл, заміщений одним, двома або трьома з C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

6. Сполука за п. 5, у якій Y являє собою феніл, заміщений одним або двома з C_1 - C_6 галогеналкілу, галогену, ціано або $-R^4OR^5$.

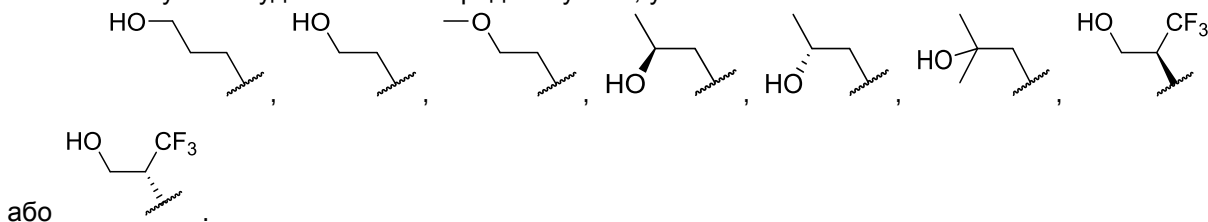
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, у якій Y являє собою феніл, заміщений двома з

C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₈циклоалкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

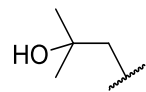
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, у якій Y являє собою феніл, заміщений одним або більше з галогену або -R⁴OR⁵.

9. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, у якій щонайменше одна заміна, заміщена в пара-положенні на фенільному кільці, являє собою хлор.

10. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, у якій R¹ являє собою:

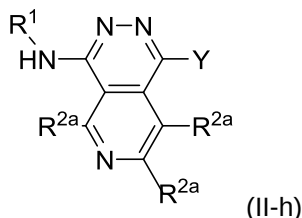


11. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, у якій R¹ являє собою



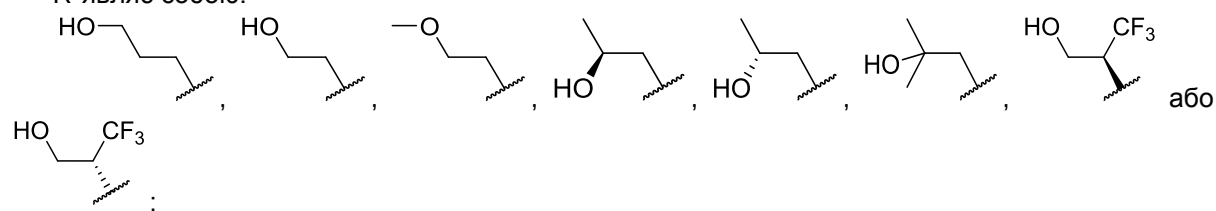
12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, у якій R⁵ являє собою водень.

13. Сполука за п. 3, що являє собою сполуку формули (II-h)



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер; і кожен R^{2a} являє собою водень;

R¹ являє собою:

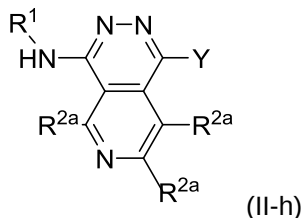


Y являє собою феніл, заміщений одним або більше з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, галогену або -R⁴OR⁵, і щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці;

R⁴ являє собою зв'язок; та

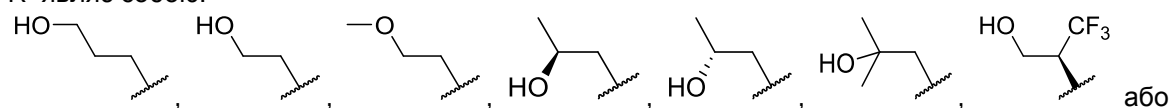
R⁵ являє собою водень.

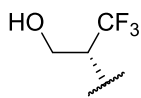
14. Сполука за п. 13, що являє собою сполуку формули (II-h)



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер; і кожен R^{2a} являє собою водень;

R¹ являє собою:





Y являє собою феніл, заміщений одним, двома або трьома з C₁-C₆галогеналкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵, і щонайменше одна заміна заміщена в пара-положенні на фенільному кільці;

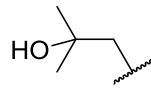
R⁴ являє собою зв'язок; та

R⁵ являє собою водень.

15. Сполука за п. 13 або 14, у якій Y являє собою феніл, заміщений одним або двома з C₁-C₆галогеналкілу, галогену, ціано або -R⁴OR⁵.

16. Сполука за будь-яким із пп. 13-15, у якій Y являє собою феніл, заміщений двома замісниками.

17. Сполука за п. 16, у якій кожен замісник вибирають із галогену або -R⁴OR⁵.



18. Сполука за будь-яким із пп. 13-17, у якій R¹ являє собою

5 19. Сполука за п. 17 або 18, у якій галоген являє собою хлор.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер або таутомер і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

10 21. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 для застосування у лікуванні захворювання або розладу.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 для застосування у запобіганні захворюванню або розладу.

15 23. Сполука для застосування за п. 21 або 22, за яким захворювання або розлад являє собою запалення, аутоімунне захворювання, рак, інфекцію, захворювання або розлад центральної нервової системи, метаболічне захворювання, серцево-судинне захворювання, респіраторне захворювання, захворювання печінки, захворювання очей, захворювання шкіри, лімфатичне захворювання, ревматичне захворювання, психологічне захворювання, хворобу "трансплантат проти хазяїна" або алодинію.

20 24. Сполука для застосування за п. 23, за яким захворювання являє собою захворювання нирок, таке як гостре ураження нирок, хронічну хворобу нирок або рідкісне захворювання нирок.