

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191084 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.10.19(22) Дата подачи заявки  
2019.11.06

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДАЗИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/756,553

(32) 2018.11.06

(33) US

(86) PCT/US2019/060157

(87) WO 2020/097266 2020.05.14

(71) Заявитель:  
ЭДЖВАЙЗ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Хант Кевин, Кох Кевин, Расселл Алан,  
Шлахгер Стивен, Уиншип Пол, Стил  
Крис (US)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данной заявке описаны замещенные соединения пиридазинов, конъюгаты и фармацевтические композиции для применения в лечении нервно-мышечных заболеваний, таких как мышечная дистрофия Дюшенна (DMD). Описанные соединения полезны, среди прочего, для лечения DMD и модулирования уровня воспалительных ингибиторов ИЛ(интерлейкин)-1, ИЛ-6 или TNF- $\alpha$  (альфа-фактор некроза опухоли).



A1

202191084

202191084

A1

<b>PCT/US2019/060157</b>	<b>МПК</b>	<b>C07D 401/06</b> (2006.01)	<b>C07D 417/06</b> (2006.01)
		<b>C07D 401/14</b> (2006.01)	<b>C07D 417/14</b> (2006.01)
		<b>C07D 403/06</b> (2006.01)	<b>C07D 471/04</b> (2006.01)
		<b>C07D 403/14</b> (2006.01)	<b>A61P 21/00</b> (2006.01)
		<b>C07D 405/06</b> (2006.01)	<b>A61P 25/16</b> (2006.01)
		<b>C07D 413/06</b> (2006.01)	<b>A61K 31/501</b> (2006.01)
		<b>C07D 413/14</b> (2006.01)	

## **СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДАЗИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА**

5 Эта заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США с серийным номером 62/756553, поданной 6 ноября 2018 г., которая тем самым включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

### **ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

10 Скелетная мышца представляет собой самую большую систему из всех органов в организме человека, решающую две основные задачи. Первая относится к производству силы для обеспечения сокращения мышц, передвижения и поддержания осанки; вторая относится к поддержанию метаболизма глюкозы, жирных кислот и аминокислот. Сокращение скелетных мышц во время повседневной деятельности и физических упражнений естественным образом связано с напряжением, разрушением и  
15 ремоделированием мышечной ткани, что важно для адаптации мышц. У индивидов с нервно-мышечными заболеваниями, такими как мышечная дистрофия Дюшенна (DMD), мышечные сокращения приводят к продолжительным актам усиленного разрушения мышечной ткани, которую организм пытается восстановить. В итоге, по мере старения пациентов развивается патофизиологический процесс, который приводит  
20 к чрезмерному воспалению, фиброзу и накоплению жировых отложений в мышце, что предвещает резкое ухудшение физических функций и способствует смертности.

DMD представляет собой генетическое расстройство, поражающее скелетную мышцу и характеризующееся прогрессирующей дегенерацией и ослабленностью мышц. Сохраняется потребность в способах лечения, которые ослабляют разрушение  
25 мышечной ткани у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, такими как DMD.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В целом настоящее изобретение относится к замещенным соединениям или солям пиридазинов формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa) и

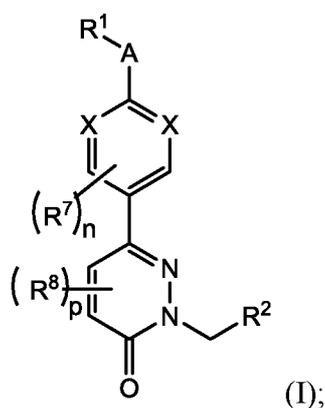
фармацевтическим композициям на их основе. Замещенные соединения или соли пиридазинонов формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa), описанные в данной заявке, могут быть использованы для лечения или предотвращения нервно-мышечных заболеваний. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa) представляет собой ингибитор сокращения скелетных мышц. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa) представляет собой ингибитор миозина. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa) представляет собой ингибитор миозина II скелетных мышц.

10 В некоторых аспектах способы лечения двигательного расстройства могут включать введение соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') для ингибирования миозина II скелетных мышц. В некоторых воплощениях указанное двигательное расстройство включает мышечную спастичность. В некоторых воплощениях указанная мышечная спастичность может быть выбрана из

15 спастичности, ассоциированной с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера или церебральным параличом либо поражением или с травматическим событием, таким как инсульт, травматическое повреждение головного мозга, травма спинного мозга, с гипоксией, менингитом, энцефалитом, фенилкетонурией или амиотрофическим боковым склерозом.

20 Согласно изобретению предложены соединение и его соли для применения в лечении заболевания. Согласно некоторым аспектам изобретения предложены соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II) или (IIa), фармацевтические композиции на их основе, а также способы применения в лечении заболевания.

25 Согласно некоторым аспектам изобретения предложены соединение, представленное формулой (I):



или его соль, где:

каждый X независимо выбран из  $C(R^3)$ , N и  $N^+(-O^-)$ , при этом по меньшей мере один X представляет собой N или  $N^+(-O^-)$ ;

A выбран из  $-O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $-CR^5R^6-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

5  $R^1$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, при этом указанные  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или

$R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

25  $R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и когда  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,

$-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

5  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  каждый независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и

10  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен

15 одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

20  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

25 каждый  $R^9$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и

30  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила и  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из:

водорода; и

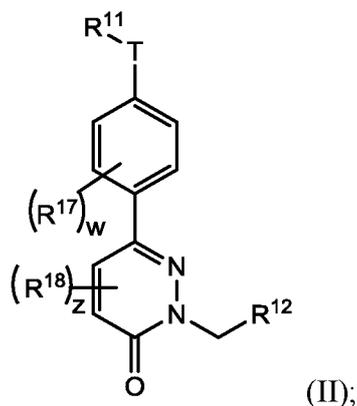
$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1 или 2.

Согласно некоторым аспектам изобретения предложены соединения, представленное формулой (II):



или его соль, где:

T выбран из -O-, -NR<sup>14</sup>-, -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup> выбран из:

$C_{1-5}$ галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, -CN,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>19</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ; и если  $R^{12}$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также

5 выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^{19}$ ; и

10  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $-R^{19}$ ;

$R^{14}$  выбран из:

15 водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбран из:

20 водорода, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбран из:

25 галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{19}$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ; и

30  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из:

водорода; и

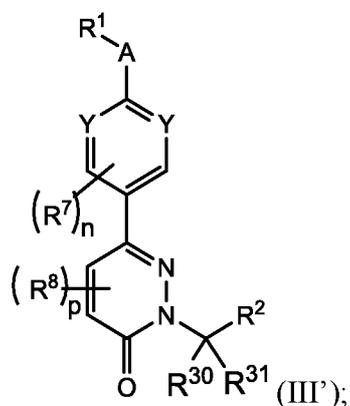
$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

w равно 0, 1 или 2; и

z равно 0, 1 или 2.

Согласно некоторым аспектам изобретения предложен способ лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли формулы (III):



или его соли, где:

каждый Y независимо выбран из C(R<sup>3</sup>), N и N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>);

A отсутствует или выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -

CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>,  
 5 -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O,  
 =S, =N(R<sup>10</sup>) и -CN; или

R<sup>1</sup> вместе с R<sup>3</sup> образуют 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл, при этом  
 10 указанный 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл возможно замещен одним или  
 более R<sup>9</sup>; или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>5</sup> образуют 3-10-членный гетероцикл или насыщенный C<sub>3-10</sub>  
 карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или насыщенный C<sub>3-10</sub>  
 карбоцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 3-10-  
 членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен  
 одним или более R<sup>9</sup>; и

15 если А представляет собой -NR<sup>4</sup>-, то R<sup>1</sup> дополнительно выбран из водорода, а  
 если А представляет собой -C(O)-, то R<sup>1</sup> дополнительно выбран из -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> и -OR<sup>10</sup>;

если А отсутствует, то R<sup>1</sup> также дополнительно выбран из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>,  
 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub> и -CN;

20 R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более  
 заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>,  
 -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>,  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>) и -CN; и если R<sup>2</sup> представляет собой пиридил или

25 пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также  
 выбран из -O<sup>-</sup>;

C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, каждый из которых возможно замещен  
 одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>,  
 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 30 -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -  
 CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и  
 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно

5 замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом  
указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или  
более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при  
10 этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним  
или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо  
15 выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$   
образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  
одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  
20  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  
 $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  
 $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

25  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен  
одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  
 $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  
 $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-$   
 $CN$ ;

30 каждый  $R^{10}$  независимо выбран из

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен  
одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-$

$\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкила, группы  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$ , группы  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил),  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкила, группы  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$ , группы  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил),  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

$\text{R}^{30}$  и  $\text{R}^{31}$  независимо выбраны из  $\text{R}^{10}$ , или  $\text{R}^{30}$  и  $\text{R}^{31}$  вместе образуют  $\text{C}_{3-7}$ карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл, при этом указанный  $\text{C}_{3-7}$ карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл возможно замещены  $\text{R}^9$ ;

n равно 0, 1 или 2; и

r равно 0, 1 или 2.

Согласно некоторым аспектам изобретения предложен способ лечения нервно-мышечного заболевания или лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения либо способ ингибирования миозина II мышц, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) и (IIa).

Согласно некоторым аспектам изобретения предложен способ лечения двигательного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) и (IIa).

Согласно некоторым аспектам изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) и (IIa) или фармацевтически приемлемый эксципиент.

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в данное описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, каждый отдельный патент или каждая отдельная патентная заявка были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Новые объекты данного изобретения описываются с определенной степенью подробности в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто путем обращения к следующему далее подробному описанию, где описываются иллюстративные

воплощения, в которых применены принципы данного изобретения, и к прилагаемым графическим материалам (также называемым в данном описании как «фигура» и «ФИГ.»), при этом:

на ФИГ. 1 изображены повреждения, вызванные чрезмерными сокращениями, которые предшествуют воспалению и необратимому фиброзу, характеризующему патологию поздней стадии DMD;

на ФИГ. 2 показано, что N-бензил-*n*-толил-сульфонамид (BTS), ингибитор миозина скелетных мышц с быстрыми волокнами, защищает мышцы от патологического мышечного нарушения у эмбрионов в модели DMD у рыбок данио;

на ФИГ. 3 представлено уменьшение силы до нанесения повреждения при частоте 100 Гц в случае различных соединений по изобретению;

на ФИГ. 4 представлено уменьшение силы после нанесения повреждения при частоте 175 Гц в случае различных соединений по изобретению;

на ФИГ. 5 показано среднее уменьшение силы при удлинении в случае различных соединений по изобретению; и

на ФИГ. 6 представлено увеличение массы передней большеберцовой (ТА) мышцы после нанесения повреждения в случае различных соединений по изобретению.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Несмотря на то, что в настоящей заявке показаны и описаны предпочтительные воплощения настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие воплощения приведены только в качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены теперь могут быть выполнены специалистами в данной области техники без отклонения от сущности изобретения. Следует понимать, что при осуществлении настоящего изобретения на практике могут быть применены различные варианты, альтернативные воплощениям изобретения, описанным в настоящей заявке. Подразумевается, что приведенная далее формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что тем самым охватываются способы и структуры, попадающие в объем этой формулы изобретения, и их эквиваленты.

Согласно некоторым аспектам изобретения предложены способы лечения нервно-мышечных заболеваний посредством избирательного ингибирования миозина скелетных мышц с быстрыми волокнами. В частности, способы по изобретению могут быть применены в лечении DMD и других нервно-мышечных заболеваний.

Скелетная мышца в основном состоит из волокон двух типов, медленно сокращающегося мышечного волокна (т.е. I типа) и быстро сокращающегося мышечного волокна (т.е. II типа). Расположение волокон этих двух типов в каждой мышце подобно мозаичной организации, при этом существуют различия по составу типов волокон в разных мышцах и в разные моменты роста и развития. Медленно сокращающиеся мышечные волокна характеризуются превосходной способностью вырабатывать энергию в аэробных условиях. Скорость сокращения медленно сокращающегося мышечного волокна является низкой, а устойчивость к утомлению высокой. Медленно сокращающиеся мышечные волокна обычно характеризуются более высоким содержанием митохондрий и миоглобина, чем быстро сокращающиеся волокна, и окружены большим количеством капилляров, чем быстро сокращающиеся волокна. Медленно сокращающиеся волокна сокращаются с более низкой скоростью вследствие более низкой активности миозиновой АТФазы и вырабатывают меньше энергии по сравнению с быстро сокращающимися волокнами, тем не менее они способны поддерживать сократительную функцию в течение более длительных периодов времени, как например, в случаях обеспечения устойчивости, контроля осанки и упражнений на выносливость.

Быстро сокращающиеся мышечные волокна у людей дополнительно подразделяют на два основных типа волокон в зависимости от конкретного экспрессируемого ими миозина быстрых скелетных мышц (типа IIa, IIx/d). У других млекопитающих имеется быстрое волокно третьего типа (типа IIb), но случаи его обнаружения в мышце человека редки. Быстро сокращающиеся мышечные волокна характеризуются превосходной способностью вырабатывать энергию в анаэробных условиях и способны выдерживать высокие нагрузки в течение короткого периода времени. Быстро сокращающиеся мышечные волокна обычно характеризуются более низким содержанием митохондрий, миоглобина и капилляров по сравнению с медленно сокращающимися волокнами, и поэтому утомляемость наступает быстрее. Быстро сокращающиеся мышцы производят более быстрое усилие, необходимое для силовых упражнений и упражнений с сопротивлением.

Соотношение между I типом и II типом может варьировать у разных людей. Например, у людей, не занимающихся спортом, мышечных волокон каждого типа может быть около 50%. Силовые спортсмены могут иметь более высокое содержание быстро сокращающихся волокон, например, у спринтеров волокон II типа 70-75%.

Выносливые спортсмены могут иметь более высокое содержание медленно сокращающихся волокон, например, у стайеров 70-80%. Кроме того, соотношение волокон I типа и II типа может варьировать в зависимости от возраста индивида. Доля волокон II типа, особенно IIx типа, может снижаться с возрастом, что выражается в потере безжировой мышечной массы.

Сократительное действие скелетной мышцы приводит к повреждению мышц у субъектов с нервно-мышечным заболеванием, например, DMD, и это повреждение, по-видимому, более распространено в случае быстрых волокон. В мышечных моделях дистрофии замечено, что резкое уменьшение силы после повреждения при удлинении оказывается более значительным в случае преимущественно мышц с быстрыми волокнами II типа по сравнению с мышцами с медленными волокнами I типа. Также продемонстрировано, что степень резкого уменьшения силы и наблюдаемого в гистологических анализах повреждения в мышечных моделях дистрофии пропорциональна развитию максимальной силы в случае повреждения при удлинении. Повреждения, вызванные чрезмерными сокращениями, которые предшествуют воспалению и необратимому фиброзу, характеризующему патологию поздней стадии DMD, показаны на ФИГ. 1 (фигура соответствует: Claflin and Brooks, Am. J. Brooks, Physiol. Cell, 2008). Поражение мышц, вызываемое сокращениями, у этих пациентов может быть ослаблено посредством ограничения развития максимальной силы в волокнах II типа и возможно увеличения зависимости от более здоровых волокон I типа. Показано, что N-бензил-п-толил-сульфонамид (BTS), ингибитор миозина скелетных мышц с быстрыми волокнами, защищает мышцы от патологического мышечного нарушения у эмбрионов в модели DMD у рыбок данио, как показано на ФИГ. 2 (источник: Li and Arner, PLoS ONE, 2015).

Ингибиторы миозина скелетных мышц, которые не обладают селективностью к волокнам II типа, могут вызывать чрезмерное подавление сокращения скелетных мышц, включая дыхательную функцию, и нежелательное ингибирование сердечной деятельности, поскольку в сердце совместно содержатся некоторые структурные компоненты (такие как миозин I типа) с волокнами скелетных мышц I типа. Без связи с какой-либо конкретной механистической теорией, согласно настоящему изобретению предложены селективные ингибиторы миозина скелетных мышц с быстрыми волокнами в качестве метода лечения DMD и других нервно-мышечных заболеваний. Целенаправленное ингибирование миозина скелетных мышц II типа может ослаблять

сокращения скелетных мышц при одновременном сведении к минимуму влияния на повседневную деятельность субъекта.

### Определения

5 Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Применение в этом описании и формуле изобретения формы единственного числа включает форму множественного числа, если контекст ясно не предусматривает иное.

10 Подразумевается, что термин «C<sub>x-y</sub>» или «C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>», при использовании вместе с химической группировкой, такой как алкил, алкенил или алкинил, включает в себя группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C<sub>1-6</sub>алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой цепью и алкильные группы с  
15 разветвленной цепью, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода.

Термины «C<sub>x-y</sub>алкенил» и «C<sub>x-y</sub>алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и с возможным замещением алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

20 Термин «карбоцикл», использованный в данном описании, относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, при этом каждый атом данного кольца представляет собой атом углерода. Карбоцикл включает 3-10-членные моноциклические кольца, 5-12-членные бициклические кольца, 5-12-членные спиро-бициклы и 5-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического  
25 карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В типичном воплощении ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических  
30 бициклических колец, если это согласуется с валентностью. Кроме того, бициклический карбоцикл включает спиро-бициклические кольца, такие как спиропентан. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию колец с такими размерами, как в 3-3 спиро-кольцевых системах, 4-4 спиро-кольцевых системах, 4-5

конденсированных кольцевых системах, 5-5 конденсированных кольцевых системах, 5-6 конденсированных кольцевых системах, 6-6 конденсированных кольцевых системах, 5-7 конденсированных кольцевых системах, 6-7 конденсированных кольцевых системах, 5-8 конденсированных кольцевых системах и 6-8 конденсированных кольцевых системах. Типичные карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил, нафтил и бицикло[1.1.1]пентанил.

Термин «арил» относится к ароматической моноциклической или ароматической мультициклической углеводородной кольцевой системе. Ароматическая моноциклическая или ароматическая мультициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода и углерода, и атомов углерода от пяти до восемнадцати, при этом по меньшей мере одно из колец в этой кольцевой системе является ароматическим, т.е. содержит циклическую, делокализованную  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой происходят арильные группы, включает, но не ограничивается этим, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному кольцу, при этом каждый атом данного кольца представляет собой атом углерода. Циклоалкил может включать моноциклические и полициклические кольца, такие как 3-10-членные моноциклические кольца, 5-12-членные бициклические кольца, спиро-бициклы и 5-12-членные мостиковые кольца. В некоторых воплощениях циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других воплощениях циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, спиропентан, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил и тому подобное.

Термин «циклоалкенил» относится к насыщенному кольцу, при этом каждый атом данного кольца представляет собой атом углерода, и существует по меньшей мере одна двойная связь между двумя атомами углерода в кольце. Циклоалкенил может включать моноциклические и полициклические кольца, такие как 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 5-12-членные мостиковые кольца. В других воплощениях циклоалкенил содержит от пяти до семи

атомов углерода. Циклоалкенил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, *например*, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

5 Термин «галоген» или, альтернативно, «атом галогена» или «галогенид» означает атом фтора, хлора, брома или йода. В некоторых воплощениях галоген представляет собой атом фтора, хлора или брома.

10 Термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, определенному выше, который замещен одним или более чем одним галогеновым радикалом, например, к трифторметилу, дихлорметилу, бромметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-хлорметил-2-фторэтилу и тому подобному. В некоторых воплощениях алкильная часть галогеналкильного радикала возможно дополнительно замещена, как описано в данной заявке.

15 Термин «гетероцикл», использованный в данном описании, относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца, 5-12-членные спиро-бициклы и 5-12-членные мостиковые кольца. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это согласуется с валентностью. В типичном воплощении ароматическое кольцо, например, пиридил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном, морфолином, пиперидином или циклогексенном. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию колец с такими размерами, как в 4-5 конденсированных кольцевых системах, 5-5 конденсированных кольцевых системах, 5-6 конденсированных кольцевых системах, 6-6 конденсированных кольцевых системах, 5-7 конденсированных кольцевых системах, 6-7 конденсированных кольцевых системах, 5-8 конденсированных кольцевых системах и 6-8 конденсированных кольцевых системах. Бициклический гетероцикл дополнительно включает спиро-бициклические кольца, например, 5-12-членные спиро-бициклы, такие как 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан.

25  
30

Термин «гетероарил» относится к радикалу, происходящему из радикала 5-18-членного ароматического кольца, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и

серы. Как использовано в данном описании, гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, при этом по меньшей мере одно из колец в этой кольцевой системе является ароматическим, т.е. содержит циклическую, делокализованный  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале возможно окислен(ы). Один или несколько атомов азота, если присутствуют, возможно кватернизованы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца/колец. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются этим, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксилил, бензофуранил, бензоксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил,

тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил).

Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенному кольцу, содержащему атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклоалкил может включать моноциклические и полициклические кольца, такие как 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца, 5-12-членные спиро-бициклы и 5-12-членные мостиковые кольца. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале возможно окислены. Один или более атомов азота, если присутствуют, возможно кватернизованы. Гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероциклоалкила, если это согласуется с валентностью, как например, любые атомы углерода или азота гетероциклоалкила. Примеры гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан и 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенному кольцу, содержащему атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом, и между двумя атомами углерода в кольце существует по меньшей мере одна двойная связь. Гетероциклоалкенил не включает гетероарильные кольца. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклоалкенил может включать моноциклические и полициклические кольца, такие как 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 5-12-членные мостиковые кольца. В других воплощениях гетероциклоалкенил содержит от пяти до семи атомов в кольце. Гетероциклоалкенил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, пирролин (дигидропиррол), пиразолин (дигидропиразол), имидазолин (дигидроимидазол), триазолин (дигидротриазол), дигидрофуран, дигидротиофен, оксазолин (дигидрооксазол), изоксазолин (дигидроизоксазол), тиазолин

(дигидротиазол), изотиазолин (дигидроизотиазол), оксадиазолин (дигидрооксадиазол), тиadiaзолин (дигидротиadiaзол), дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиридазин, тетрагидропиридазин, дигидропиримидин, тетрагидропиримидин, дигидропиразин, тетрагидропиразин, пиран, дигидропиран, тиопиран, дигидротиопиран, диоксин, дигидродиоксин, оксазин, дигидрооксазин, тиазин и дигидротиазин.

Термин «замещенный» относится к группировкам, имеющим заместители, заменяющие атом водорода у одного или нескольких атомов углерода или у замещаемых гетероатомов, например, NH или NH<sub>2</sub>, в соединении. Следует понимать, что термин «замещение» или «замещенный чем-либо» включает в себя подразумеваемое положение о том, что такое замещение согласуется с разрешенной валентностью для замещаемого атома и заместителя, и что такое замещение приводит к образованию стабильного соединения, т.е. соединения, которое не претерпевает самопроизвольного превращения, например, в результате перегруппировки, циклизации, отщепления и так далее. В некоторых воплощениях «замещенный» относится к группировкам, имеющим заместители, заменяющие два водорода у одного и того же атома углерода, как например, замещающие эти два водорода у одного атома углерода группой оксо, имино или тиоксо. Подразумевается, что использованный в данном описании термин «замещенный» включает в себя все разрешенные заместители органических соединений. В широком аспекте, разрешенные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители для органических соединений. В качестве разрешенных заместителей может быть один или несколько заместителей, и они могут быть одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений.

В некоторых воплощениях заместители могут включать любые заместители, описанные в данной заявке, например: галоген, гидроксильный, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2) и -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равно 1 или 2); и алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил,

гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, при этом любой из них возможно может быть замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, группами оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразин (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2) и -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равно 1 или 2); где каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила или гетероарилалкила, при этом каждый R<sup>a</sup>, если это согласуется с валентностью, возможно может быть замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, группами оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразин (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равно 1 или 2) и -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равно 1 или 2); и где каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из прямой связи либо прямой или разветвленной алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи, и каждый R<sup>c</sup> представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

Двойные связи с атомами кислорода, как например, в оксогруппах, представлены в данном описании в виде и «=O», и «(O)». Двойные связи с атомами азота представлены в виде и «=NR», и «(NR)». Двойные связи с атомами серы представлены в виде и «=S», и «(S)».

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», использованные в данном описании, означают способы введения, отличающиеся от энтерального и местного введения, обычно осуществляемые посредством инъекции, и включают в себя, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интраартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастеральную инъекцию и инфузию.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном описании для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражающего действия, 5 аллергической реакции или другой проблемы либо другого осложнения, в соответствии с надлежащим соотношением польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый эксципиент» или «фармацевтически приемлемый носитель», использованная в данном описании, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или наполнитель, такие как жидкий или твердый 10 наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не оказывать вредного воздействия на пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; 15 (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) такие эксципиенты, как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое 20 масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) 25 этиловый спирт; (20) буферные растворы на основе фосфатов; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях.

Термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, происходящим из ряда органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли 30 присоединения кислоты могут быть образованы с использованием неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут происходить соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобные.

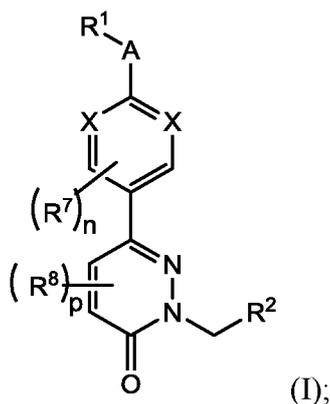
Органические кислоты, из которых могут происходить соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут происходить соли, включают, например, основания на основе натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобного. Органические основания, из которых могут происходить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, конкретно, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Как использовано в данном описании, «лечение» или «акт лечения» относится к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов применительно к заболеванию, расстройству или состоянию здоровья, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Терапевтическая польза может включать, например, устранение или уменьшение интенсивности симптомов основного расстройства, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза может включать, например, устранение или уменьшение интенсивности одного или более чем одного из физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, в результате чего у субъекта наблюдается улучшение несмотря на то, что субъект все еще может быть поражен этим основным расстройством. В некоторых воплощениях, что касается профилактической пользы, такие композиции вводят субъекту с риском развития конкретного заболевания или субъекту, сообщающему о наличии у него одного или более чем одного из физиологических симптомов заболевания, даже в том случае, если диагностика этого заболевания может быть не проведена. Лечение путем введения соединения, описанного в данной заявке, не требует участия медицинского работника.

### Соединения

Далее следует обсуждение соединений и их солей, которые могут быть использованы в способах по изобретению. В некоторых воплощениях соединения и соли описаны в формулах (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) и (III).

5 Согласно одному из аспектов, в данной заявке описано соединение, представленное формулой (I):



или его соль, где:

каждый X независимо выбран из  $C(R^3)$ , N и  $N^+(-O^-)$ , при этом по меньшей мере  
 10 один X представляет собой N или  $N^+(-O^-)$ ;

A выбран из  $-O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $-CR^5R^6-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

$R^1$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен  
 одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  
 15  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  
 $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  
 $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  
 $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  
 $R^9$ ; и

20  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно  
 замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  
 $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  
 $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  
 $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, при этом указанные  $C_{1-}$   
 25 алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или

$R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из:

5 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из:

10 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

15  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила и  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из:

водорода; и

20  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

25  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

$n$  равно 0, 1 или 2; и

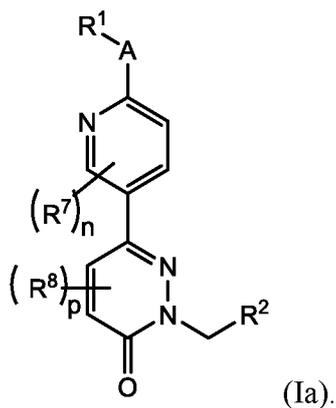
$p$  равно 0, 1 или 2.

30 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (I), каждый  $X$  независимо выбран из  $C(R^3)$  и  $N$ , при этом по меньшей мере один  $X$  представляет собой  $N$ . В некоторых воплощениях один  $X$  представляет собой  $N$ , а другой  $X$  представляет собой  $C(R^3)$ . В некоторых воплощениях один  $X$  представляет собой  $N^+$ (-

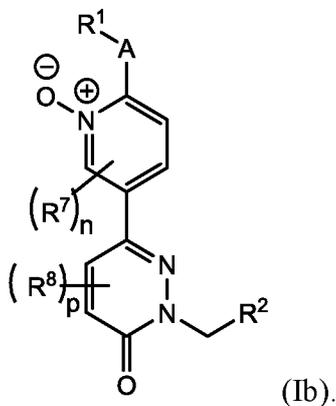
O<sup>-</sup>), а другой X представляет собой C(R<sup>3</sup>). В некоторых воплощениях каждый X представляет собой N. В некоторых воплощениях один X представляет собой N, а другой X представляет собой N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>).

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (I), каждый X также выбран из C(R<sup>3</sup>).

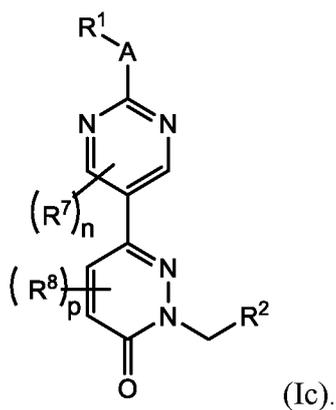
В некоторых воплощениях соединение или его соль формулы (I) представлены формулой (Ia):



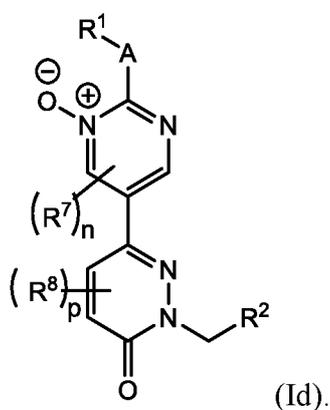
В некоторых воплощениях соединение или его соль формулы (I) представлены формулой (Ib):



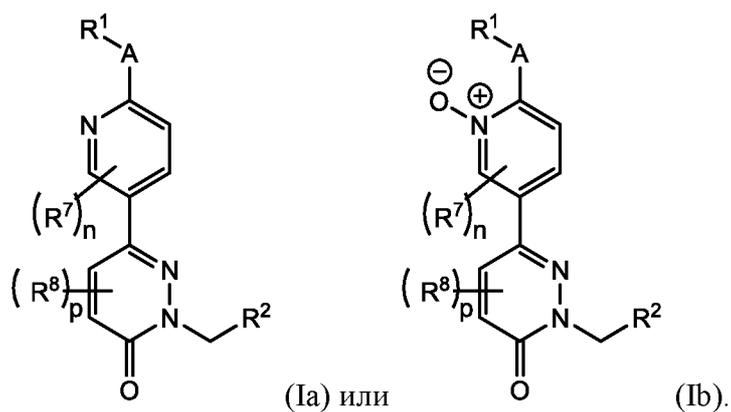
В некоторых воплощениях соединение или его соль формулы (I) представлены формулой (Ic):



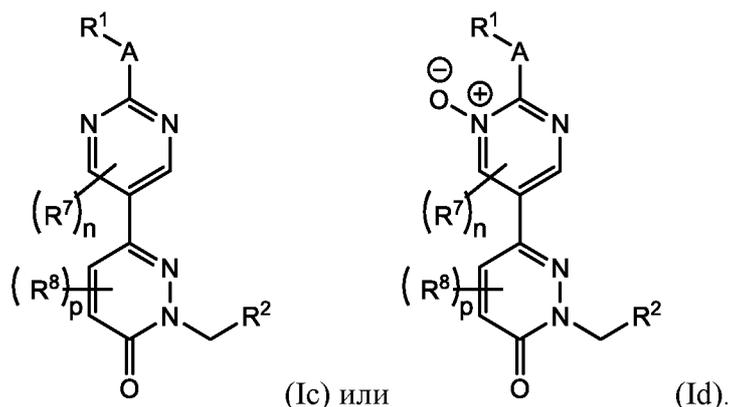
В некоторых воплощениях соединение или его соль формулы (I) представлены формулой (Id):



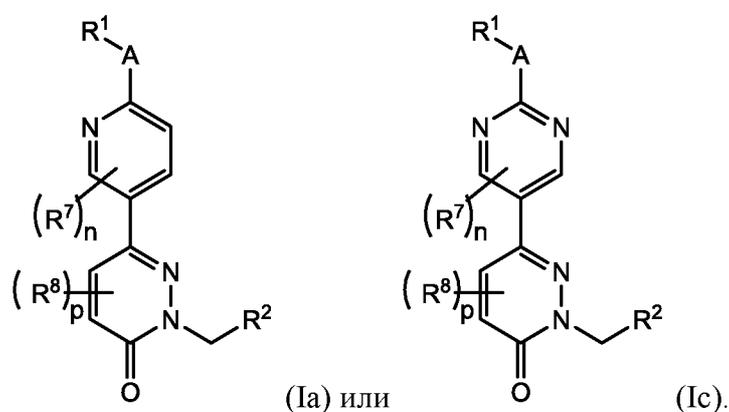
5 В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представлено формулой (Ia) или формулой (Ib):



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представлено формулой (Ic) или формулой (Id):



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представлено формулой (Ia) или формулой (Ic):



5 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), А выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>- и -C(O)-. В некоторых воплощениях А выбран из -O- и -NR<sup>4</sup>. В некоторых воплощениях А представляет собой -O-.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), R<sup>1</sup> выбран из:

10 C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный C<sub>3-</sub>

15 <sub>10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N}(\text{R}^{10})$  и  $-\text{CN}$ ; или

$\text{R}^1$  вместе с  $\text{R}^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $\text{C}_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $\text{C}_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ ; или  $\text{R}^1$  вместе с  $\text{R}^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ ; или  $\text{R}^1$  вместе с  $\text{R}^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id),  $\text{R}^1$  выбран из:

$\text{C}_{1-5}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-7}$ карбоцикла и 3-7-членного гетероцикла, при этом указанный  $\text{C}_{3-7}$ карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ ; и

$\text{C}_{3-7}$ карбоцикла, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила; или

или  $\text{R}^1$  вместе с  $\text{R}^4$  образуют 3-6-членный гетероцикл, при этом указанный 3-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id),  $\text{R}^1$  выбран из:

$\text{C}_{1-5}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ карбоцикла и 3-5-членного гетероцикла, при этом указанный  $\text{C}_{3-5}$ карбоцикл и 3-5-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ ;

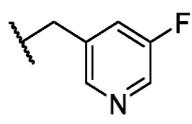
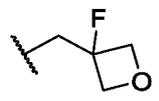
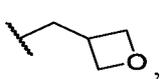
насыщенного  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ карбоцикла; или

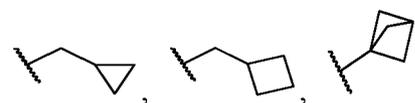
$\text{R}^1$  вместе с  $\text{R}^4$  образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более  $\text{R}^9$ ;

при этом  $\text{R}^9$  независимо выбран из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$  и  $\text{C}_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$  и  $-\text{CN}$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $\text{R}^1$  выбран из  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ ,

-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  ,  ,  ,



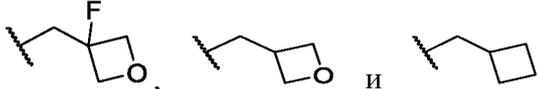
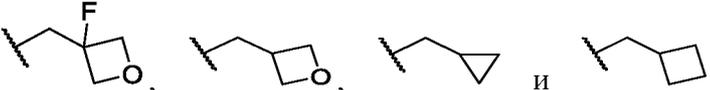
или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, замещенный -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>.

В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-5</sub>алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, C<sub>3-5</sub>карбоцикла и 3-5-членного гетероцикла, при этом указанный C<sub>3-5</sub>карбоцикл и 3-5-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>. В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>. В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>. В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN,

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ .

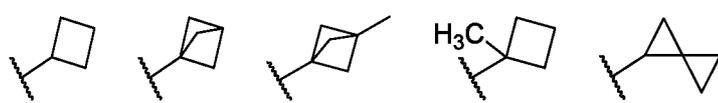
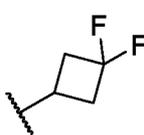
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ фторалкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из  $-CHF_2$  и  $-CH_2CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_{3-10}$ карбоцикл, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и  $C_{1-6}$ галогеналкила. В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OCF_3$ ,  $-CH_3$ ,

$CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  и  $-CH_2CH_2OCH_3$ , . В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из  $-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCF_3$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)SCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-6-членный гетероцикл, при этом указанный 3-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^4$

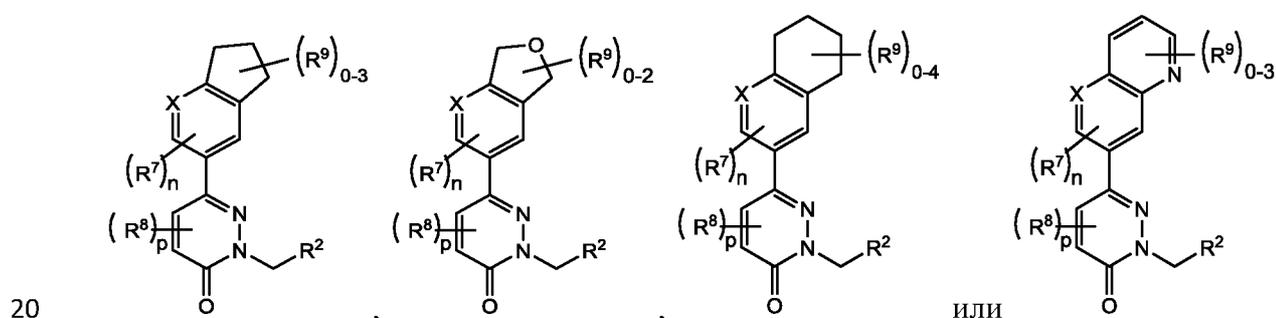
образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{1-3}$ галогеналкила.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id),  $R^1$  выбран из возможно замещенного  $C_3-C_6$ циклоалкила, такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил, бициклопентил и спиропентил, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из алкила, например, метила, этила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, *изобутила*, *втор*-бутила, каждый из которых возможно может быть замещен. В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из возможно замещенного насыщенного  $C_4-C_6$ циклоалкила. В некоторых

10 воплощениях  $R^1$  выбран из:  и  . В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из:  и  . В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из возможно замещенного  . В

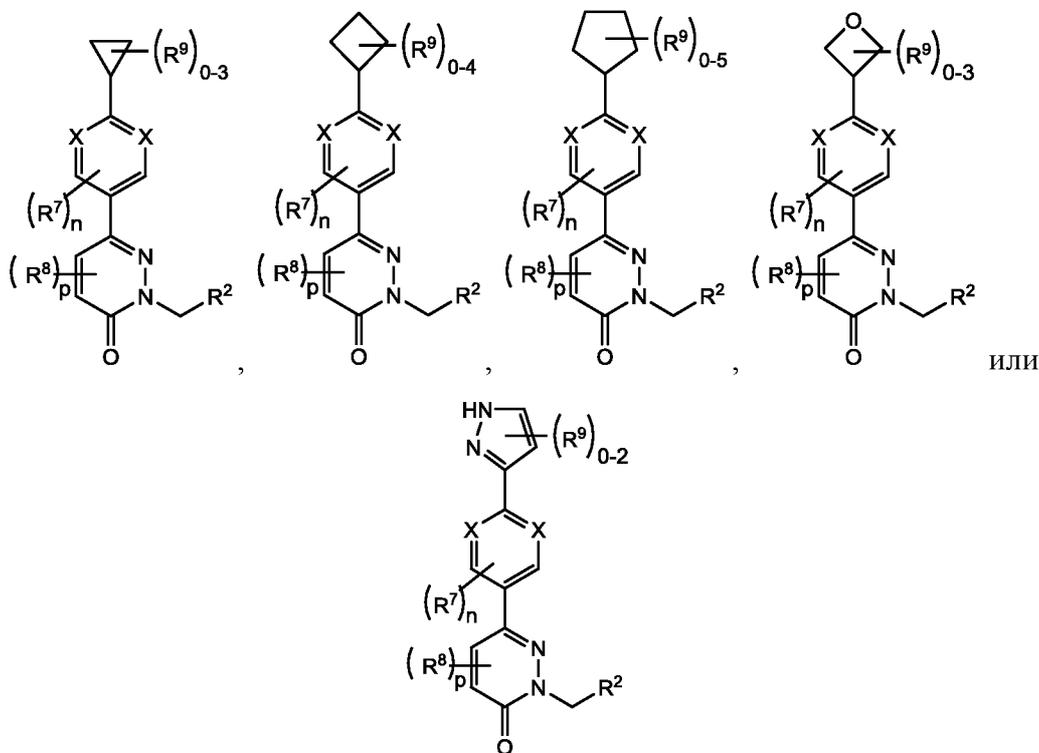
некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^3$  образуют  $C_{5-10}$ карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл, такие как  $C_{5-6}$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, например:



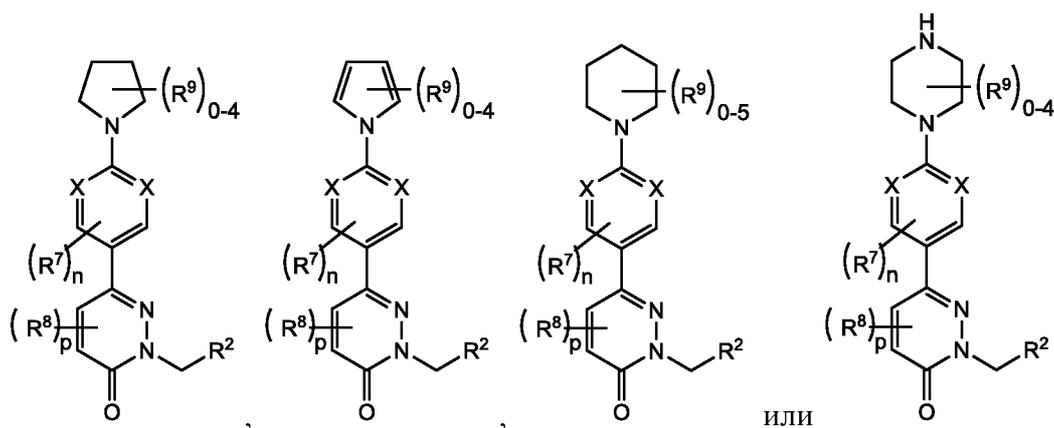
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_3-$

$_{10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, например:



5

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, например:



10

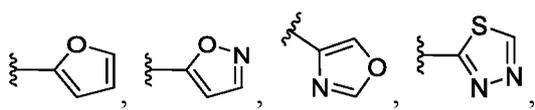
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ; и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$  и  $-CN$ . В некоторых

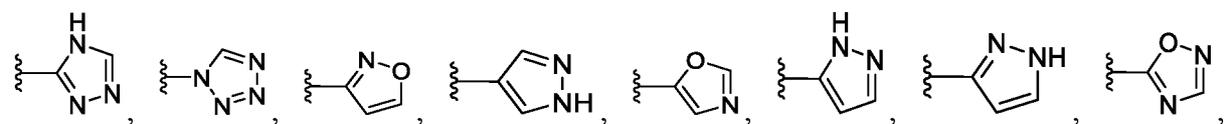
воплощениях каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из галогена и  $-OR^{10}$ ; и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ . В некоторых воплощениях каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  и  $=O$ .

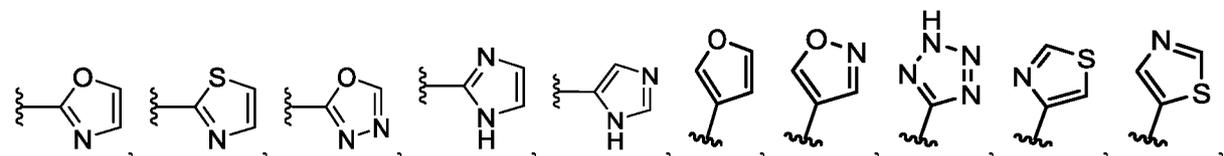
5 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил или 9-членный бициклический гетероцикл. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один эндоциклический атом азота или

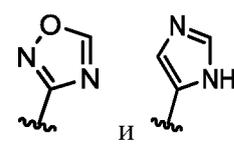
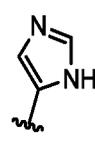
10 кислорода в таком 5-членном гетероариле, например, оксазол, изоксазол, триазол, пиррол, пиразол, фуран, диазол, триазол, имидазол, оксадиазол, тиadiaзол, изоксазол, изотиазол и тетразол. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой

из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из:

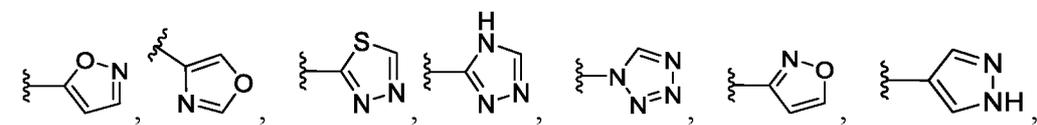


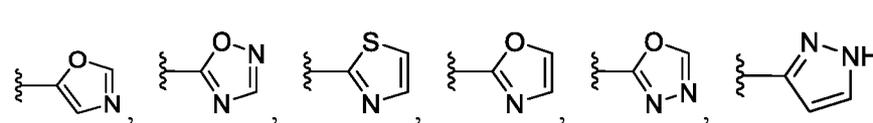
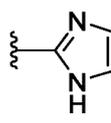
15 



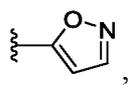
 и , любой из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$

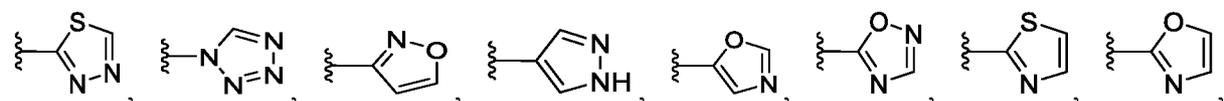
выбран из:

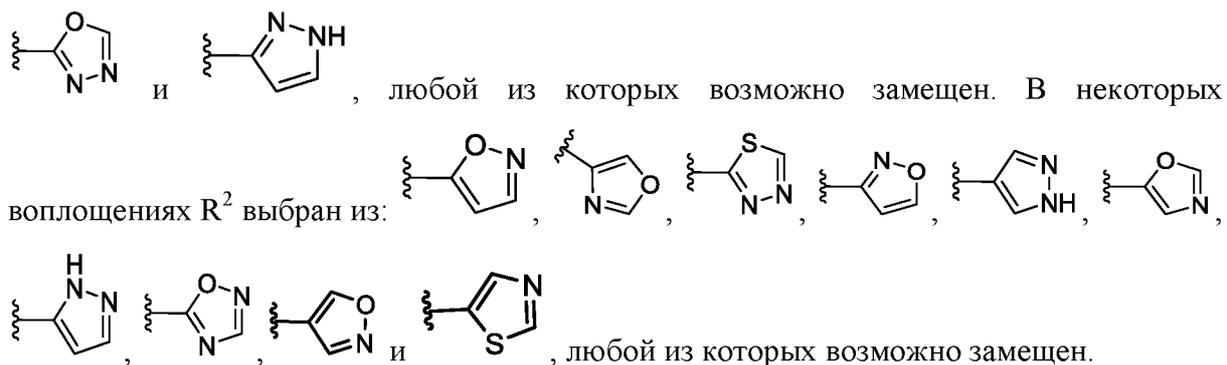


 и , любой из

20 которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:







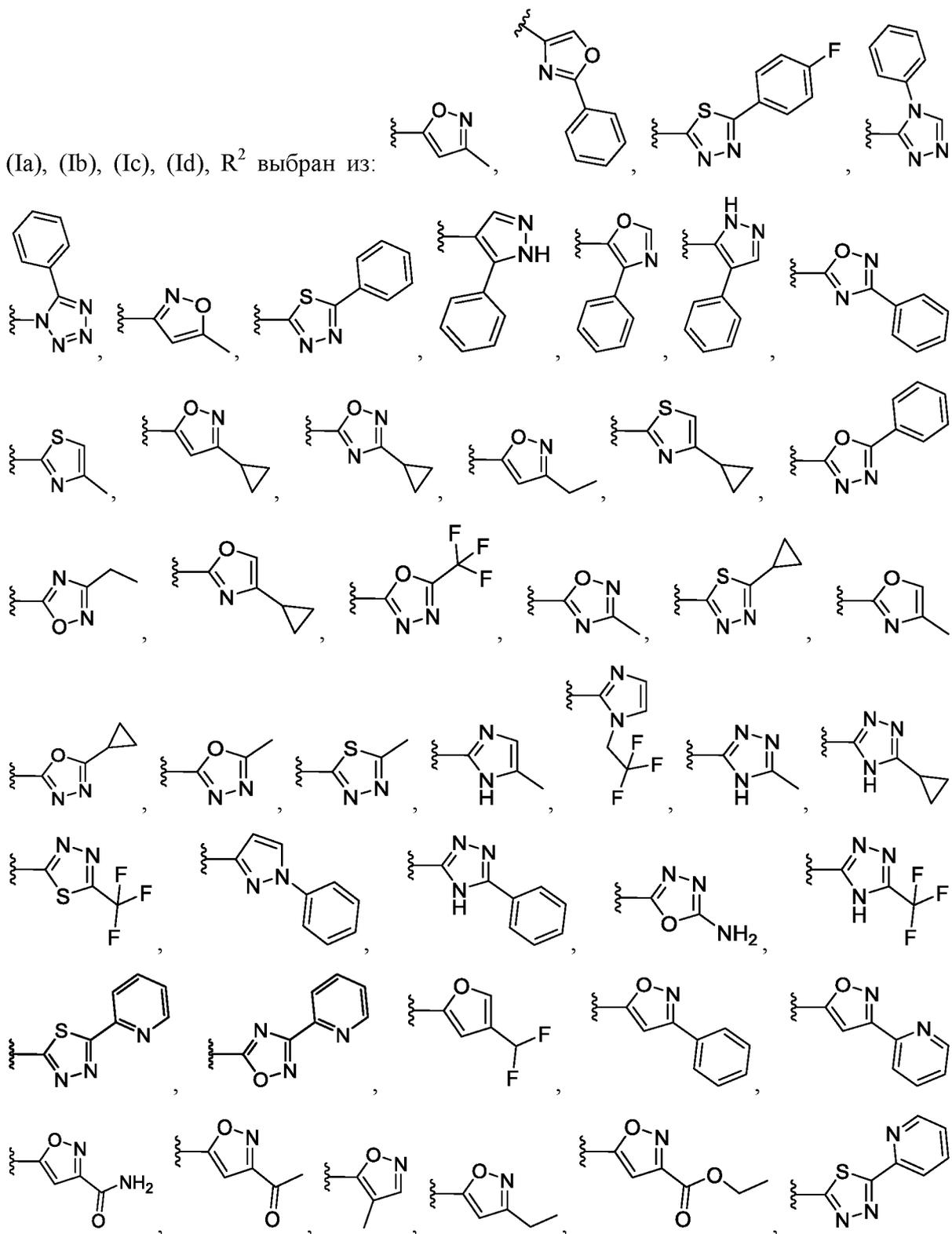
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из возможно замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, изотиазола, тетразола, пиразола, пиррола, фурана, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, тетразина, бензоксазола, бензотиазола, бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, тетразола, пиразола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиазина, бензоксазола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  не замещен ни по одному из двух орто-положений у  $R^2$  относительно точки соединения с остальной частью молекулы. В некоторых воплощениях  $R^2$  не замещен по одному из двух орто-положений у  $R^2$  ни карбоциклом, ни гетероциклом. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, тетразола, пиразола, оксадиазола, тиазола, изоксазола, тиadiaзола, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, пиразола, оксадиазола, тиазола, изоксазола, тиadiaзола, каждый из которых возможно замещен.

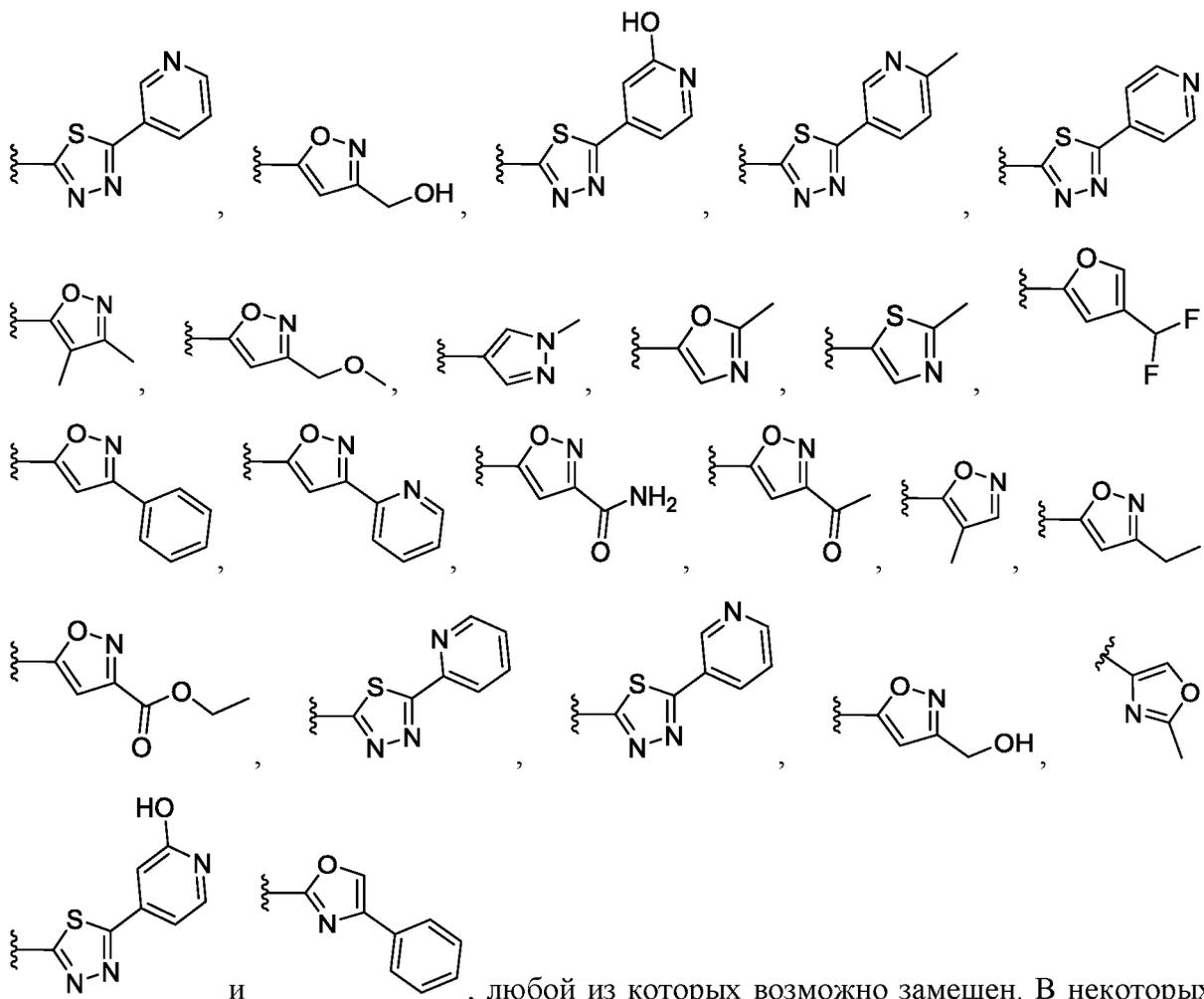
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), заместители у  $R^2$  независимо выбраны из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенного  $C_{3-10}$ карбоцикла. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой гетероарил, например, 5-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})_2$ ;  $C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо

выбранными из галогена; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл, например, возможно замещенный фенил, или возможно замещенный циклоалкил, такой как циклопропил.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I),

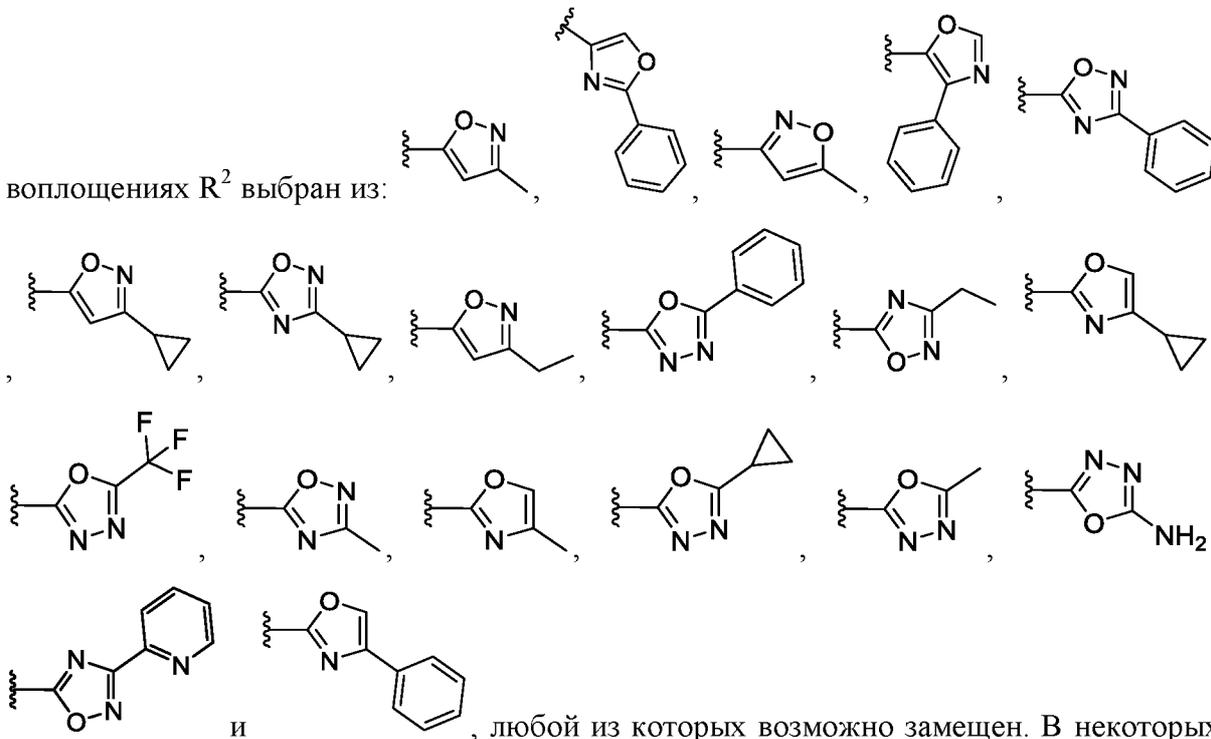
5 (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из:





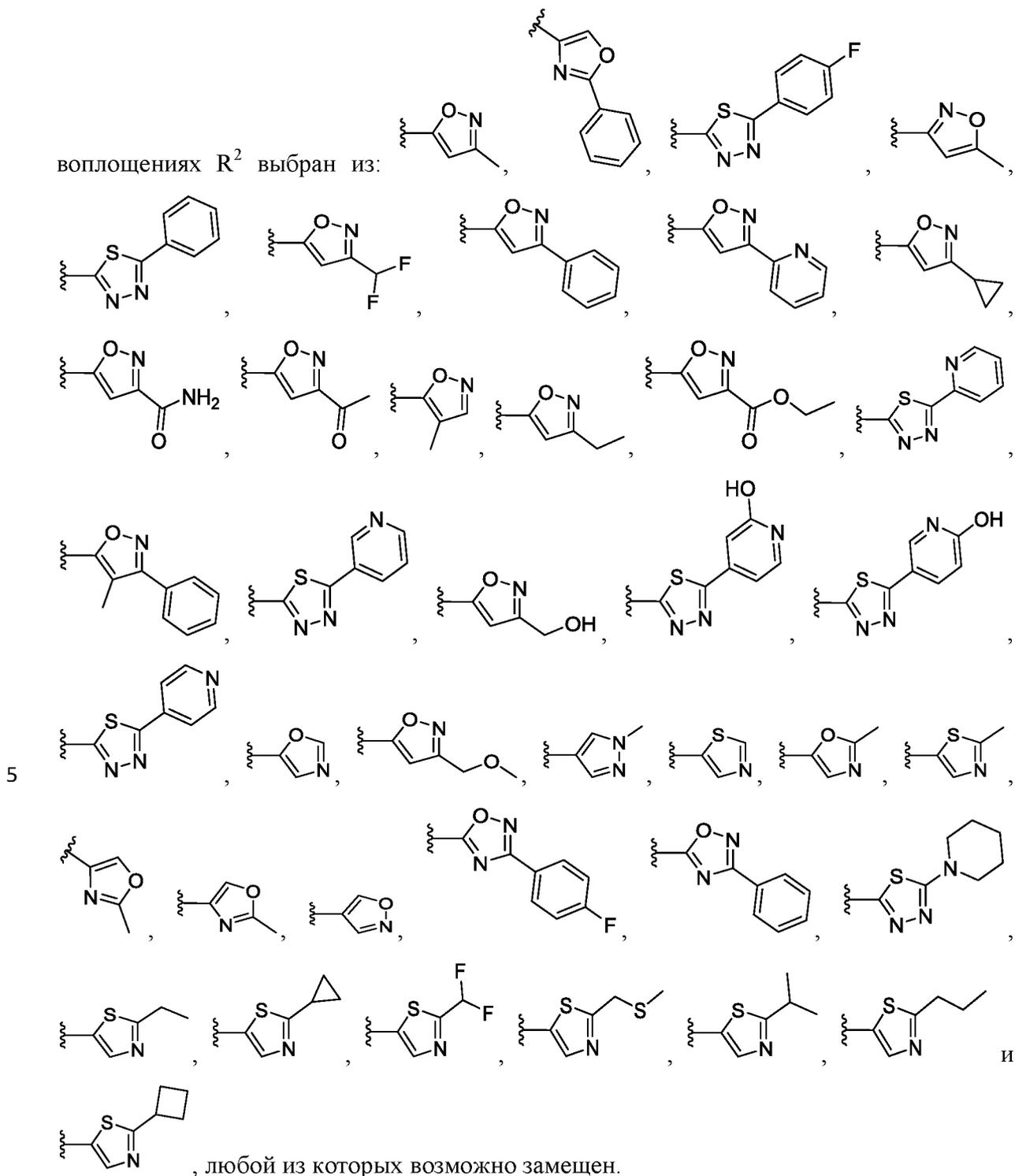
, любой из которых возможно замещен. В некоторых

воплощениях  $R^2$  выбран из:



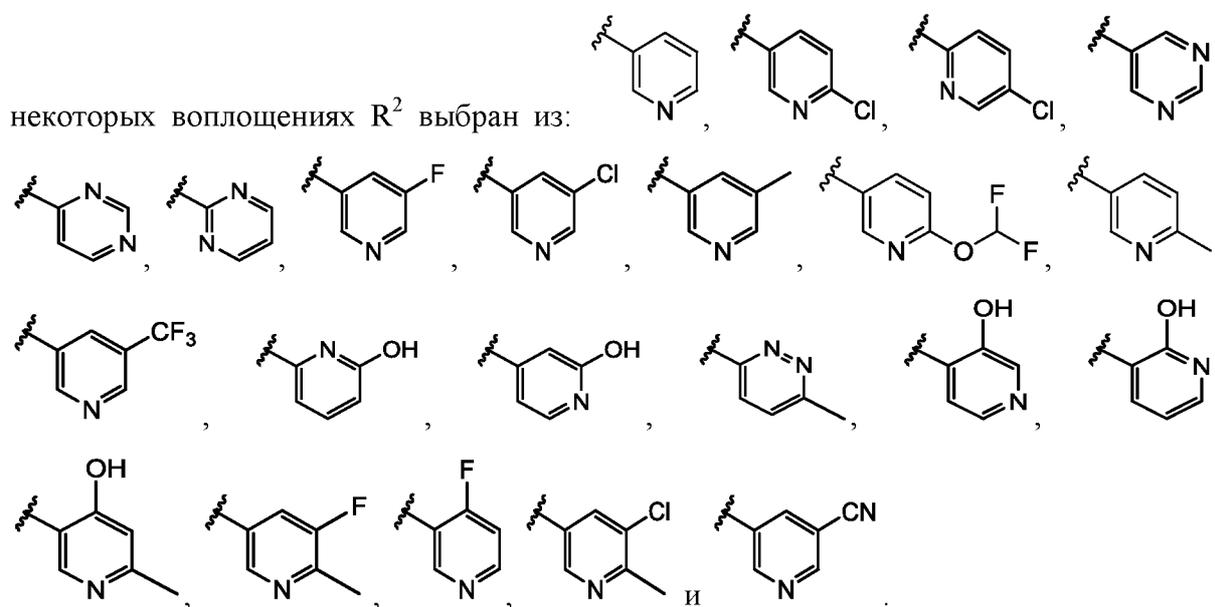
, любой из которых возможно замещен. В некоторых

воплощениях  $R^2$  выбран из:

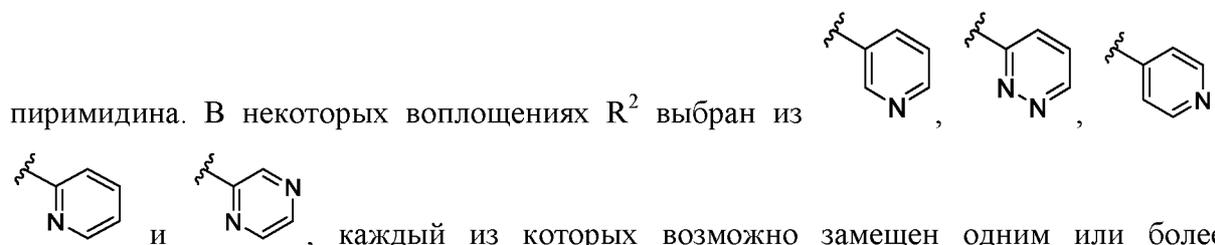


10 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из возможно замещенного 6-членного гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^2$  может быть выбран из 6-членных гетероариллов, таких как пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, триазен и их N-оксиды. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного пиридила, возможно замещенного пиримидила, возможно замещенного пиридил-N-оксида и возможно замещенного

пиримидил-N-оксида. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного пиридила и возможно замещенного пиримидила. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пиримидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пиримидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  и  $-N(R^{10})_2$ ; и  $C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ . В

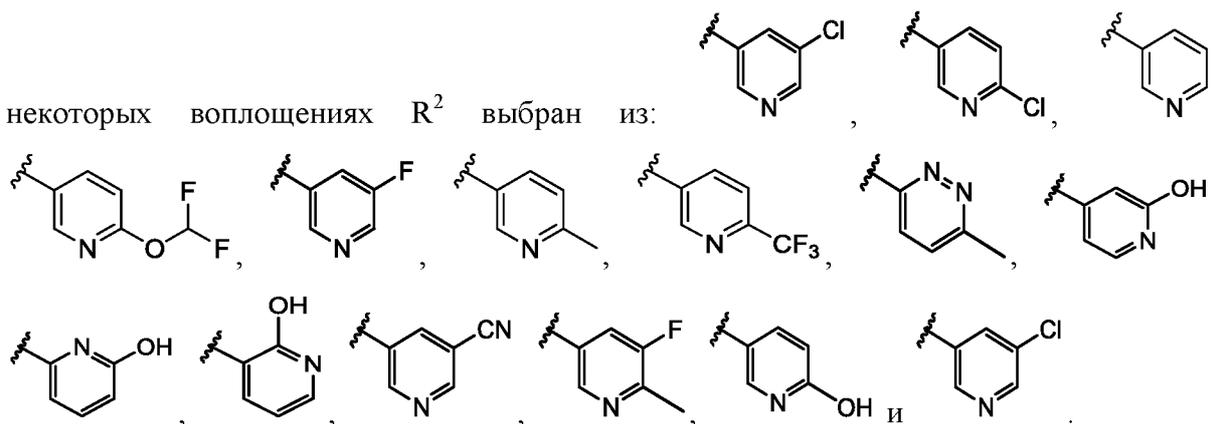


В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из возможно замещенного пиридина, возможно замещенного пиазина, возможно замещенного пиридазина и возможно замещенного

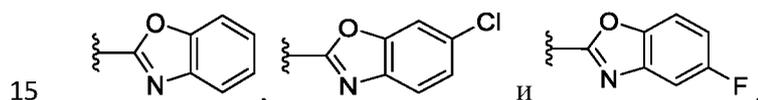


каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-CN$ , и заместитель у атома азота пиридила возможно выбран из  $-O^-$ ; и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ . В

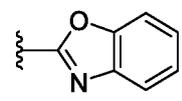
некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:

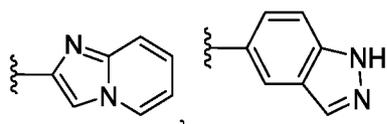


В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I),  
 5 (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из возможно замещенного бициклического гетероарила. В  
 некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного 9-членного  
 бициклического гетероарила, например, возможно замещенного бензоксазола,  
 бензотиазола или бензимидазола. В некоторых воплощениях, в случае соединения или  
 соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  представляет собой 9-членный  
 10 бициклический гетероарил, например, бензоксазол, возможно замещенный галогеном, -  
 $OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более  
 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и -  
 $CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из  
 возможно замещенного бензоксазола. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:



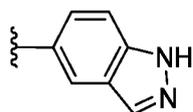
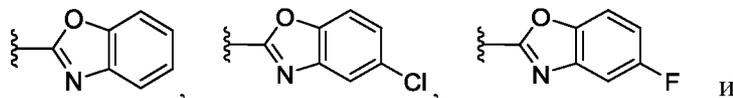
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I),  
 (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  выбран из возможно замещенного 9-членного бициклического  
 гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из бензоксазола, бензотиазола,  
 бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно  
 20 замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из бензоксазола, бензотиазола, индола,  
 индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен. В некоторых  
 воплощениях  $R^2$  выбран из бензоксазола, индазола и имидазопиридина, каждый из  
 которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно  
 замещенного бензоксазола. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:





, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  и  $-CN$ . В некоторых

воплощениях  $R^2$  выбран из:



- 5 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), если  $R^2$  замещен либо по одному, либо по обоим орто-положениям гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы, то каждый орто-заместитель у  $R^2$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями,
- 10 независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), если  $R^2$  замещен либо по одному, либо по обоим орто-положениям гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы, то каждый орто-заместитель у  $R^2$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$  и  $C_{1-3}$ алкила,
- 15 возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  не замещен ни по одному из двух орто-положений гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы.

- 20 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^2$  не замещен гетероциклом или карбоциклом ни по одному из двух орто-положений гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы.

- В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (I), каждый
- 25  $R^3$  выбран из водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях  $R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-6-членный гетероцикл или  $C_{5-6}$ карбоцикл, при этом указанный 5-6-членный

гетероцикл или  $C_{5-6}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $R^4$  независимо выбран из водорода; и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> и -CN; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из водорода, галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> и -CN.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> и -CN.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F и  $C_{2-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> и -CN.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^9$  независимо выбран из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, -CN и  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой галоген. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой незамещенный  $C_{1-3}$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой =O. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой галогеналкил. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный одним или более фтор-заместителями.

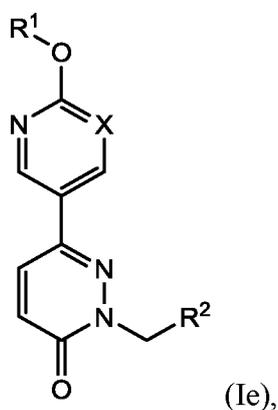
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>,

группы  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и при этом указанный  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ , группы  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$ , группы  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $n$  равно 0.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  $p$  равно 0.

Согласно одному из аспектов, в данной заявке описаны соединение, представленное формулой (Ie):



или его соль, где:

$X$  независимо выбран из  $\text{C}(\text{R}^3)$  и  $\text{N}$ ;

$\text{R}^1$  выбран из

$\text{C}_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанный  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой гетероарил, например, 5-, 6- или 9-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$  и  $-\text{CN}$ ;

$\text{C}_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ; и

$\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, возможно замещенного одним или более  $\text{R}^9$ ; каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ; и

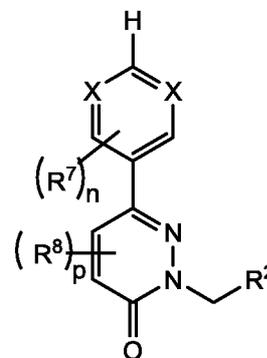
$C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из

5 водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$  и группы  $-NH(C_{1-6}$ алкил).

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (I),  
10 (Ia), (Ib), (Ic) или (Id),  $R^1$ -A также выбран из водорода. Например, соединение по



изобретению может быть представлено соединением формулы:

или

его солью.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (I):

каждый X представляет собой N или  $N^+(-O^-)$ , предпочтительно каждый X  
15 представляет собой N;

A выбран из  $-O-$ ,  $-NR^4$  - или  $-CR^5R^6-$ , предпочтительно A представляет собой  $-O-$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{1-5}$ алкила, возможно замещенного одним или более  
заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{3-5}$ карбоцикла и 3-  
5-членного гетероцикла, при этом указанный  $C_{3-5}$ карбоцикл и 3-5-членный гетероцикл  
20 каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ , предпочтительно,  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$   
алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо  
выбранными из галогена;

$R^2$  выбран из возможно замещенного 5- или 6-членного моноциклического  
гетероарила и возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила,  
25 предпочтительно  $R^2$  выбран из возможно замещенного 6-членного гетероарила, при  
этом заместители у  $R^2$  независимо выбраны из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ алкила и  
 $C_{1-3}$ галогеналкила;

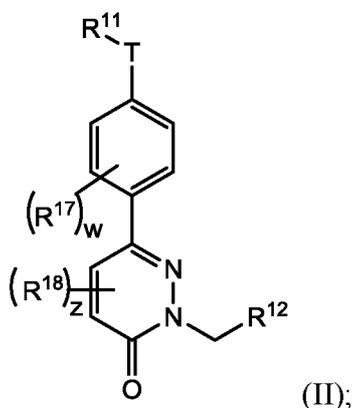
$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена;

$n$  равно 0 или 1; и

5  $r$  равно 0 или 1.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению выбрано из соединения, представленного в Таблице 1, или его соли.

Согласно одному из аспектов, в данной заявке описано соединение, представленное формулой (II):



10

или его соль, где:

$T$  выбран из  $-O-$ ,  $-NR^{14}-$ ,  $-CR^{15}R^{16}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

$R^{11}$  выбран из:

15  $C_{1-5}$ галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^{19}$ ;

$R^{12}$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

20 галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $-CN$ ; и если  $R^{12}$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

25  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,

$-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^{19}$ ; и

5  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $-R^{19}$ ;

каждый  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

$R^{14}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбран из:

15 галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{19}$  независимо выбран из:

20 галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из:

водорода; и

30  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил, группы  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}$ алкил),  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -S-C<sub>1-6</sub>алкила, группы -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, группы -NH(C<sub>1-6</sub>алкил), C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

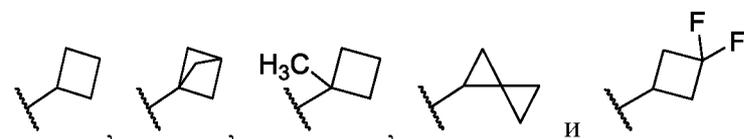
w равно 0, 1 или 2; и

z равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II), T выбран из -O-, -NR<sup>14</sup>- и -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-. В некоторых воплощениях T представляет собой -O-.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II), R<sup>11</sup> выбран из C<sub>1-5</sub>галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>19</sup>. В некоторых воплощениях R<sup>11</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями. В некоторых воплощениях R<sup>11</sup> представляет собой -CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (II), R<sup>11</sup> выбран из возможно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил, бициклопентил и спиропентил, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях R<sup>11</sup> выбран из алкила, например, метила, этила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, изобутила, *втор*-бутила, каждый из которых возможно может быть замещен. В некоторых воплощениях R<sup>11</sup> выбран из:



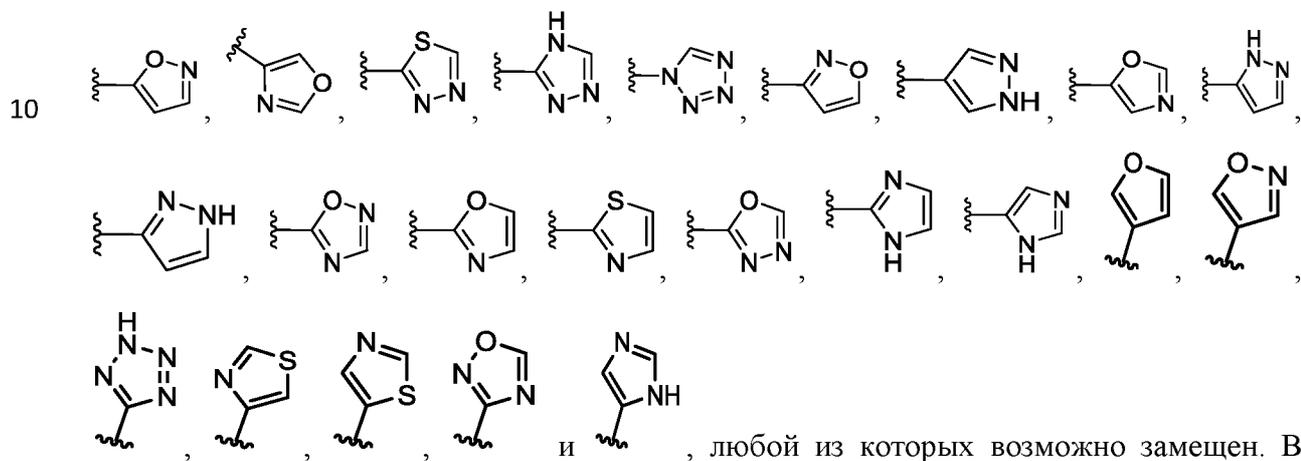
выбран из:

В некоторых воплощениях R<sup>11</sup>

выбран из возможно замещенного

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II),  $R^{12}$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил или 9-членный бициклический гетероцикл. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один эндоциклический атом азота или кислорода в таком 5-членном гетероариле, например, оксазол, тиазол, пиррол, пиразол, фуран, диазол, триазол, имидазол, оксадиазол, тиadiaзол, изоксазол, изотиазол и тетразол. В некоторых

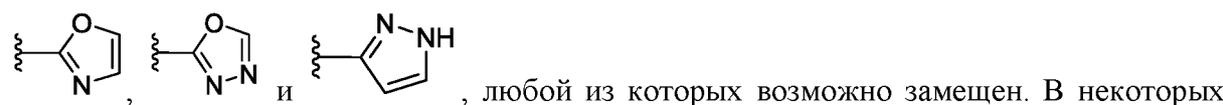
воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  выбран из:



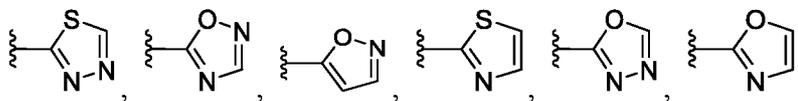
некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из:

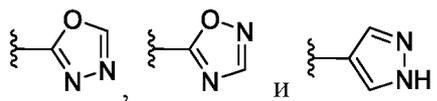


из:

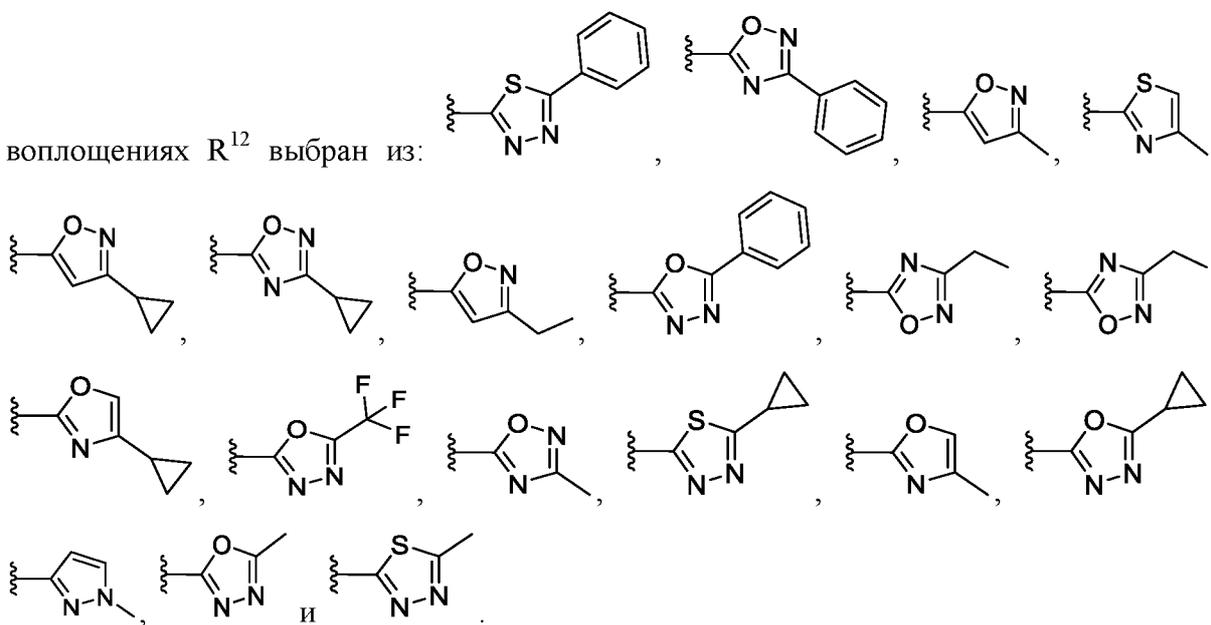


воплощениях  $R^{12}$  выбран из:



, каждый из которых возможно замещен. В некоторых

воплощениях  $R^{12}$  выбран из:



5

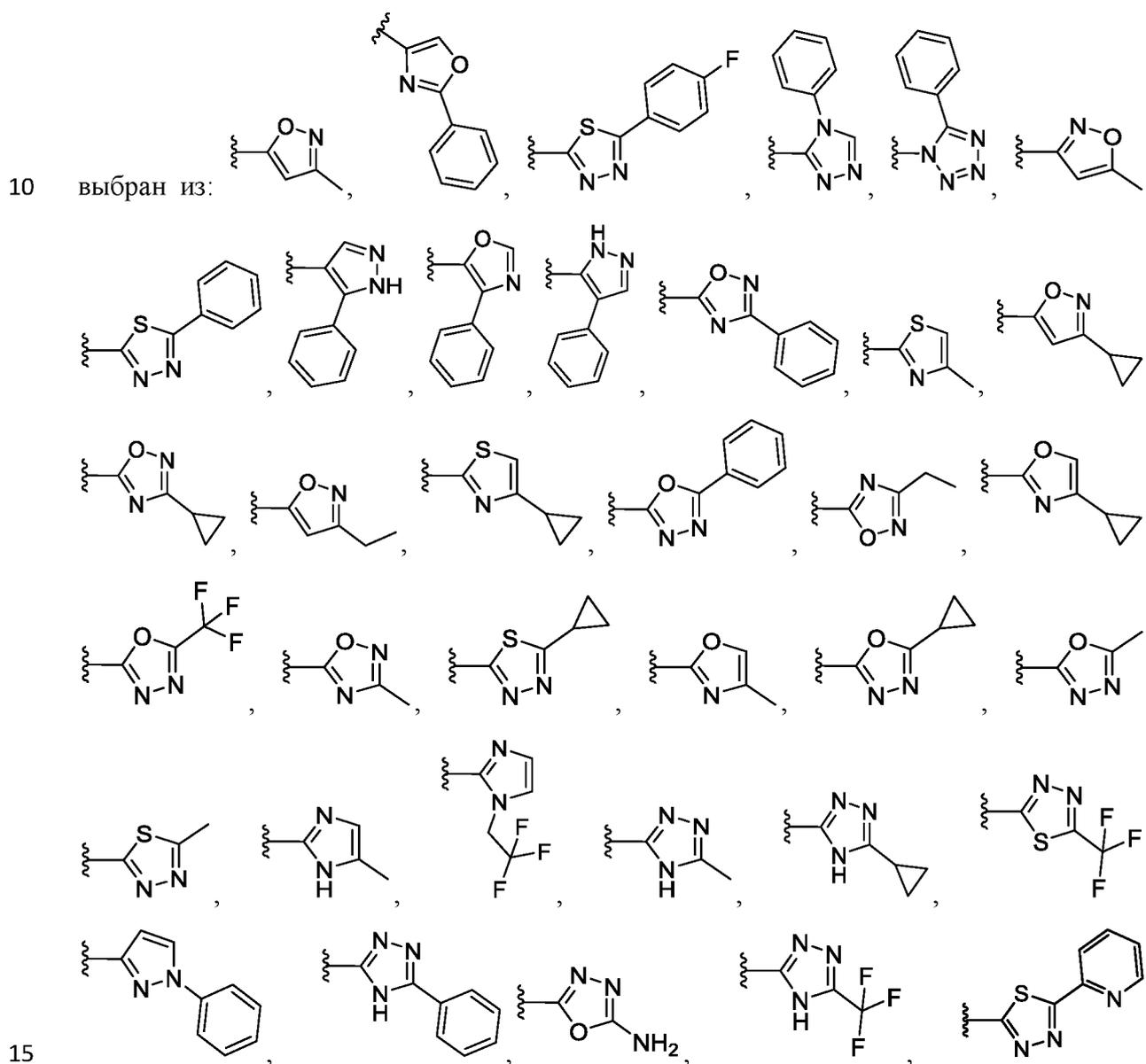
В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, изотиазола, тетразола, пиразола, пиррола, фурана, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, тетразина, бензоксазола, бензотиазола, бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, пиразола, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиримидина, бензоксазола, бензимидазола, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, оксадиазола, пиразола, тетразола, тиазола, пиридина, бензоксазола, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  не замещен ни по одному из двух орто-положений у  $R^{12}$  относительно точки соединения с остальной частью молекулы. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  не замещен ни по одному из двух орто-положений у  $R^{12}$  карбоциклом или гетероциклом. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, оксадиазола, пиразола, тетразола и тиазола, каждый из которых возможно замещен.

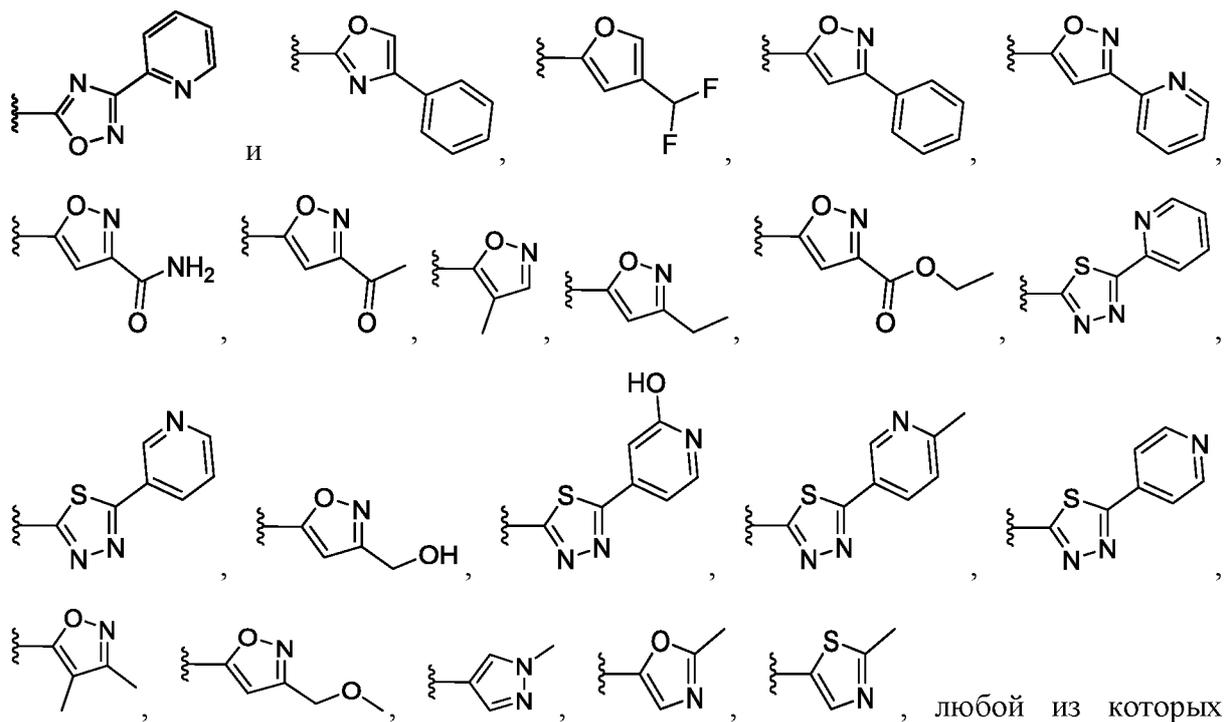
20

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), заместители у  $R^{12}$  независимо выбраны из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкила,

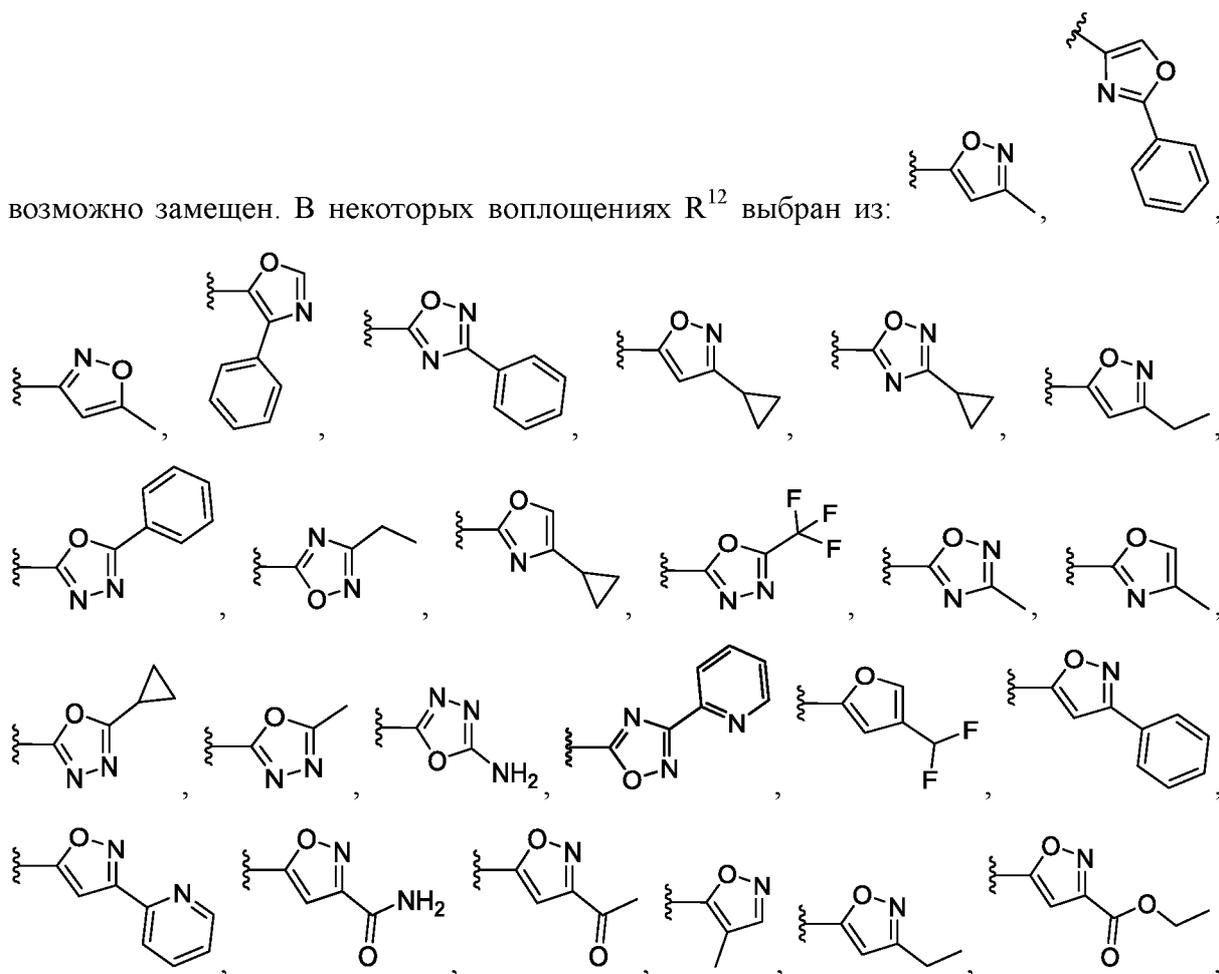
возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенного  $C_{3-10}$ карбоцикла. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой гетероарил, например, 5-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{20})_2$ ;  $C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл, например, возможно замещенный фенил, или возможно замещенный циклоалкил, такой как циклопропил.

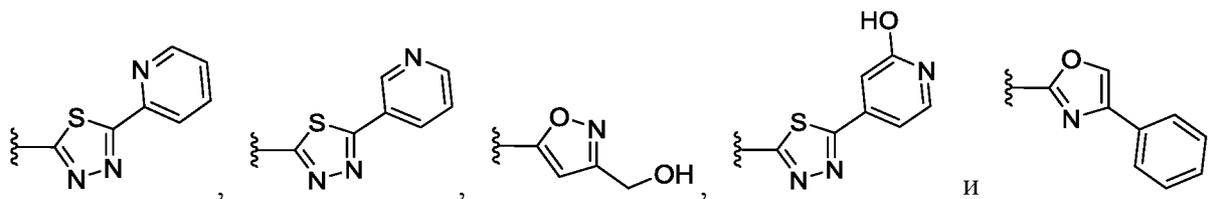
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$





5 возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из:

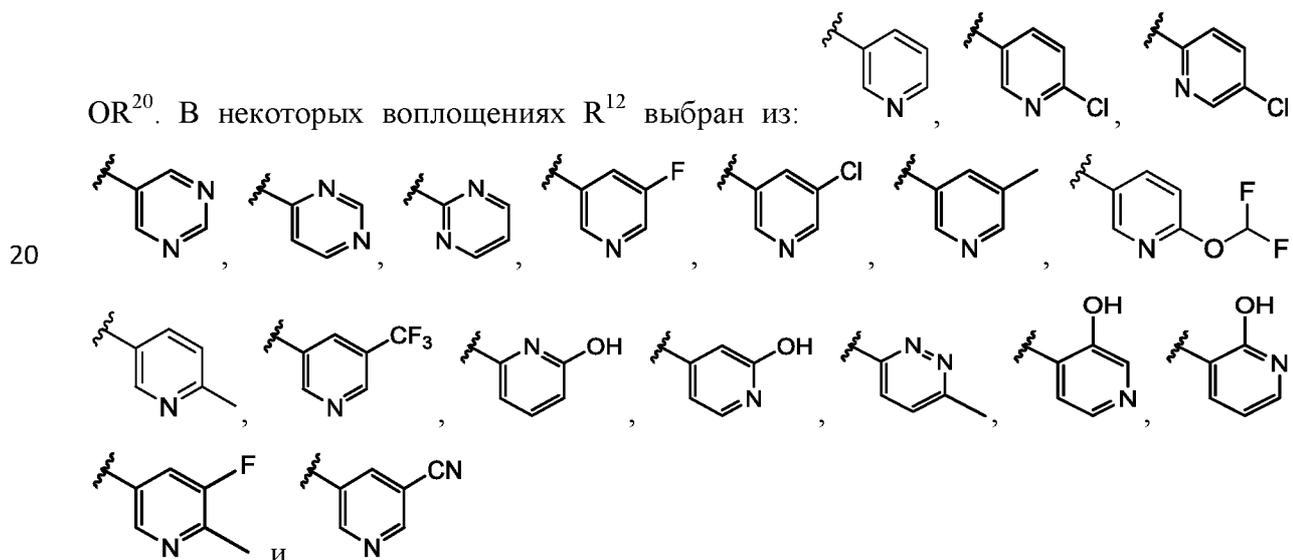




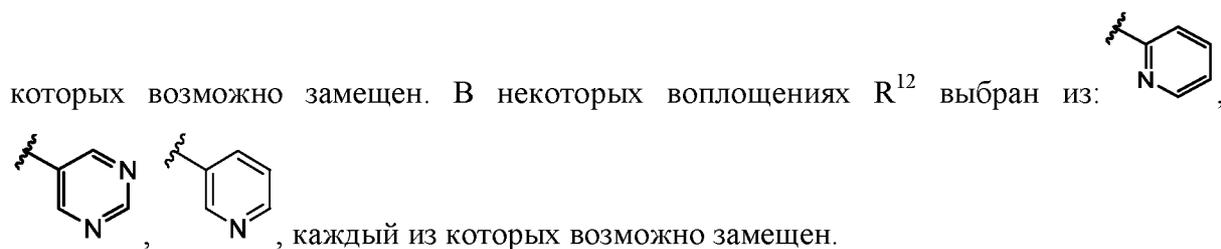
любой из которых возможно замещен.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного 6-членного гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  может быть выбран из 6-членных гетероариллов, таких как пиридин, пиридазин, пириимидин, пиазин, триазен и их N-оксиды. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного пиридила, возможно замещенного пириמידила, возможно замещенного пиридил-N-оксида и возможно замещенного пириמידил-N-оксида. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного пиридила и возможно замещенного пириמידила. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пириимидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пириимидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$  и  $-N(R^{20})_2$ ; и  $C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -

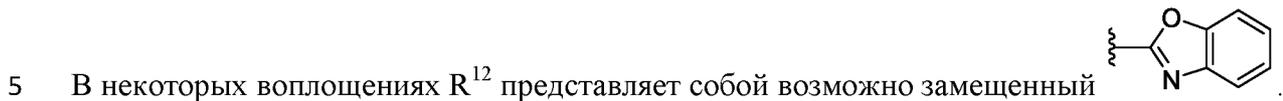
$OR^{20}$ . В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из:



В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из пиридина и пиримидина, каждый из

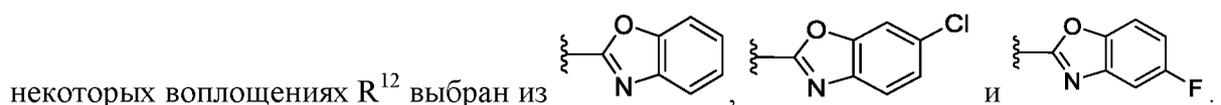


В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного бензоксазола.



В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного бициклического гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила, например, возможно замещенного бензоксазола, бензотиазола или бензимидазола. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, например, бензоксазол, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В

15 некоторых воплощениях  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного бензоксазола. В



В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II), если  $R^{12}$  замещен либо по одному, либо по обоим орто-положениям гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы, то каждый орто-

20 заместитель у  $R^{12}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II), если  $R^{12}$  замещен либо по одному, либо по

25 обоим орто-положениям гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы, то каждый орто-заместитель у  $R^{12}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$  и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  не замещен ни по одному из двух орто-положений гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (II),  $R^{12}$  не замещен гетероциклом или карбоциклом ни по одному из двух орто-положений гетероарильного кольца относительно точки соединения с остальной частью молекулы.

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II),  $R^{14}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ .

В некоторых воплощениях  $R^{14}$  представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), каждый  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), каждый  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  и  $C_{2-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), каждый  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), каждый  $R^{19}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ .

В некоторых воплощениях  $R^{19}$  представляет собой галоген. В некоторых воплощениях  $R^{19}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-3}$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^{19}$  представляет собой  $=O$ . В некоторых воплощениях  $R^{19}$  представляет собой галогеналкил. В некоторых воплощениях  $R^{19}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный одним или более фтор-заместителями.

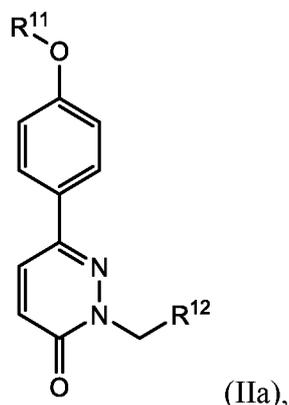
В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), каждый  $R^{20}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,

=S, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -S-C<sub>1-6</sub>алкила, группы -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, группы -NH(C<sub>1-6</sub>алкил), C<sub>3-10</sub>карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -S-C<sub>1-6</sub>алкила, группы -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, группы -NH(C<sub>1-6</sub>алкил), C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-10</sub>карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила. В некоторых воплощениях R<sup>20</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub>алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклом. В некоторых воплощениях R<sup>20</sup> представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), w равно 0.

В некоторых воплощениях, в случае соединения формулы (II), z равно 0.

Согласно одному из аспектов, в данной заявке описаны соединение, представленное формулой (IIIa):



или его соль, где

R<sup>11</sup> выбран из:

C<sub>1-5</sub>галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>19</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой гетероарил, например, 5-, 6- или 9-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN; и

C<sub>3-10</sub>карбоцикла, возможно замещенного одним или более -R<sup>19</sup>;

каждый R<sup>19</sup> независимо выбран из:

галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN; и

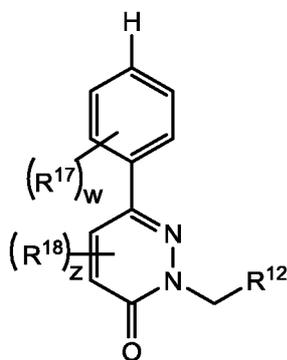
$C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из:

водорода; и

- 5  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, групп  $-N(C_{1-6}алкил)_2$  и  $-NH(C_{1-6}алкл)$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли любой из формул (II),  $R^{11}$ -Т также выбран из водорода. Например, соединение по изобретению может быть



10 представлено соединением формулы:

или его солью.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению выбрано из соединения, приведенного в Таблице 2, или его соли.

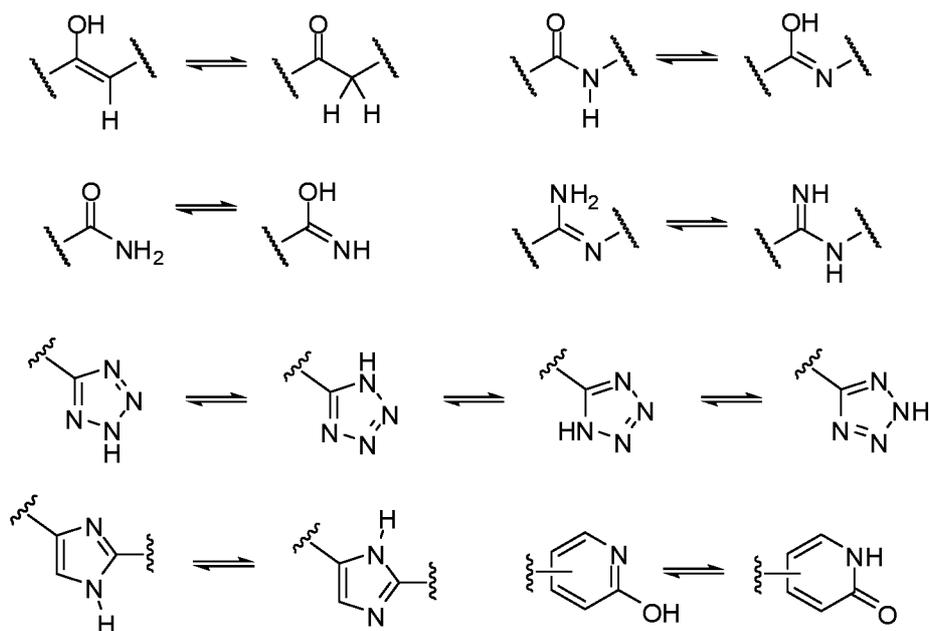
Химические структуры, имеющие углерод-углеродные двойные связи или двойные связи углерод-азот, могут существовать в *Z*- или *E*-форме (либо *цис*- или *транс*-форме). Кроме того, некоторые химические структуры могут существовать в различных таутомерных формах. Если не указано иное, то подразумевается, что

15 соединения, описанные в данной заявке, в равной мере включают все *Z*-, *E*- и таутомерные формы.

«Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного

20 атома молекулы к другому атому в этой же молекуле. Представленные в данной заявке соединения, в некоторых воплощениях, существуют в виде таутомеров. В случаях, когда возможна таутомеризация, будет иметь место химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры

25 таутомерного равновесия включают:



Соединения, описанные в данной заявке, в некоторых воплощениях используют в разных обогащенных по изотопам формах, например, обогащенных по содержанию  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и/или  $^{14}\text{C}$ . В одном конкретном воплощении соединение дейтерировано по меньшей мере по одному положению. Такие дейтерированные формы могут быть получены по методике, описанной в патентах США №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность и/или эффективность, увеличивая таким образом продолжительность действия лекарственных средств.

Если не указано иное, то подразумевается, что описанные в данной заявке соединения включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более чем одного обогащенного изотопом атома. Например, соединения, имеющие представленные структуры, помимо замены водорода на атом дейтерия или трития либо замены атома углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный атом углерода, находятся в объеме настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению возможно характеризуются не существующими в естественных условиях пропорциями изотопов атомов в случае одного или более атомов, входящих в состав таких соединений. Например, соединения могут быть помечены такими изотопами, как например, дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Включены все замены изотопов на  $^2\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{F}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{16}\text{F}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$  и

<sup>125</sup>I. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

В некоторых воплощениях, в описанных в данной заявке соединениях некоторые или все из атомов <sup>1</sup>H заменены на атомы <sup>2</sup>H. Способы синтеза дейтерий-содержащих соединений известны в данной области техники и включают, только в качестве неограничивающего примера, приведенные ниже способы синтеза.

Дейтерий-замещенные соединения синтезируют, используя различные методы, как например, описанные в: Dean, Dennis C., Editor. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development* (в: *Curr., Pharm. Des.*, 2000, 6(10)) **2000**, 110 p.p.; George W., Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, **1989**, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, **1981**, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные вещества легко доступны и могут быть получены методами синтеза, описанными в данной заявке, обеспечивающими синтез дейтерий-содержащих соединений. Большое количество дейтерий-содержащих реагентов и структурных единиц поступают в продажу от поставщиков химической продукции, таких как Aldrich Chemical Co.

Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, имеющие тот же тип активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (в том числе негидратированные формы), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

В настоящее изобретение включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, соединений, описанных в данной заявке. Соединения по настоящему изобретению, обладающие достаточно кислотными, достаточно основными или обеими функциональными группами, могут взаимодействовать с любыми из ряда неорганических оснований и неорганических и органических кислот с образованием соли. Альтернативно, соединения, являющиеся постоянно заряженными, такими как соединения с четвертичным атомом азота, могут образовывать соль с соответствующим противоионом, например, галогенид, такой как бромид, хлорид или фторид, в частности, бромид.

Соединения, описанные в данной заявке, в некоторых случаях могут существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или в других стереоизомерных формах. Соединения, представленные в данном описании, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. Разделение стереоизомеров может быть осуществлено посредством хроматографии или путем образования диастереомеров и разделения посредством перекристаллизации или хроматографии либо любой их комбинации (см. работу Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, включенную в данное описание посредством ссылки для этого изобретения). Стереоизомеры также могут быть получены путем стереоселективного синтеза.

Способы и композиции, описанные в данной заявке, включают применение аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Соединения, описанные в данной заявке, могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, в некоторых воплощениях в объем настоящего изобретения включены активные метаболиты этих соединений, имеющие тот же тип активности. Помимо этого, соединения, описанные в данной заявке, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Также считается, что в данной заявке раскрыты сольватированные формы соединений, представленных в данном описании.

В некоторых воплощениях, соединения или соли соединений могут представлять собой пролекарства, например, когда гидроксильная группа в исходном соединении присутствует в виде группы сложного эфира или карбоната, либо когда группа карбоновой кислоты, представленная в исходном соединении, присутствует в виде группы сложного эфира. Подразумевается, что термин «пролекарство» охватывает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в фармацевтические агенты по настоящему изобретению. Один из способов получения пролекарства относится к введению одной или нескольких выбранных группировок, которые гидролизуются в физиологических условиях с образованием желаемой молекулы. В других воплощениях превращение пролекарства происходит под действием ферментов животного-хозяина, например, специфических целевых клеток в организме животного-хозяина. Например, предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению

являются сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот и сложные эфиры фосфоновых кислот).

Пролекарственные формы описанных в данной заявке соединений, в случаях, когда пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием соединения, как указано в данном описании, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях, 5 некоторые из описанных в данной заявке соединений могут представлять собой пролекарство для другого производного или для активного соединения.

Полезность пролекарств часто определяется тем, что в некоторых ситуациях их может быть легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Например, они могут 10 обладать биодоступностью при пероральном введении, в то время как исходное средство может этим не обладать. Пролекарства могут способствовать усилению проникновения соединения в клетку в сравнении с исходным лекарственным средством. Кроме того, пролекарство может иметь улучшенную растворимость в составе фармацевтических композиций по сравнению с исходным лекарственным 15 средством. Пролекарства могут быть сконструированы в качестве обратимых производных лекарственных средств, для применения в качестве модификаторов усиления транспорта лекарственных средств в сайт-специфические ткани или для повышения содержания лекарственного средства внутри клетки.

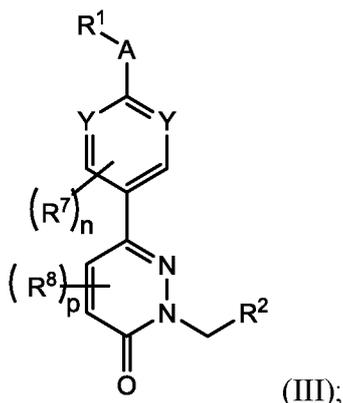
В некоторых воплощениях конструкция пролекарства повышает липофильность фармацевтического агента. В некоторых воплощениях конструкция пролекарства 20 повышает эффективную растворимость в воде. См, например, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269: G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106: 405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6: 283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel 25 Delivery Systems*, том 14 из серии симпозиумов Американского химического общества (A.C.S.); и Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; все они включены в данный документ для такого описания). Согласно другому воплощению настоящего 30 изобретения предложены способы получения вышеуказанных соединений. Данные соединения могут быть синтезированы с использованием традиционных методов. Предпочтительно, чтобы эти соединения были соответственно синтезированы из легко доступных исходных веществ.

Относящиеся к химическому синтезу превращения и методологии, полезные в синтезе описанных в данной заявке соединений, известны в данной области техники и включают, например, таковые, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

### **Терапевтические применения**

Способы введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa), рассмотренные в данном описании, могут быть применены для лечения нервно-мышечных заболеваний и двигательных расстройств. Примеры нервно-мышечных заболеваний включают, но не ограничиваются этим, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, миотоническую дистрофию 1, миотоническую дистрофию 2, плече-лопаточно-лицевую мышечную дистрофию, окулофарингеальную мышечную дистрофию, поясничноконечностные мышечные дистрофии, тендинит и запястный синдром. Примеры двигательных расстройств включают, но не ограничиваются этим, связанные с мышечной спастичностью расстройства, спастичность, ассоциированную с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера или церебральным параличом либо поражением или с травматическим событием, таким как инсульт, травматическое повреждение головного мозга, травма спинного мозга, с гипоксией, менингитом, энцефалитом, фенилкетонурией или амиотрофическим боковым склерозом. Также включены и другие состояния, которые могут отвечать на ингибирование миозина II скелетных мышц, тропонина C скелетных мышц, тропонина I скелетных мышц, тропомиозина скелетных мышц, тропонина T скелетных мышц, регуляторных легких цепей (миозина) скелетных мышц, миозин-связывающего белка C скелетных мышц или актина скелетных мышц.

В некоторых воплощениях данной заявки раскрыты способы лечения нервно-мышечных и двигательных расстройств путем введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II) или (IIa). В некоторых воплощениях данной заявки раскрыты способы лечения нервно-мышечных и двигательных расстройств путем введения соединения или соли формулы (III):



или его соли, где:

каждый Y независимо выбран из C(R<sup>3</sup>), N и N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>);

A выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

5 R<sup>1</sup> выбран из:

C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>) и -CN; или

R<sup>1</sup> вместе с R<sup>3</sup> образуют 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>5</sup> образуют 3-10-членный гетероцикл или C<sub>3-10</sub>карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или C<sub>3-10</sub>карбоцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также

5 выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из:

15 водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или 20 более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

25  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из:

30 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

5  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из:

10 водорода; и

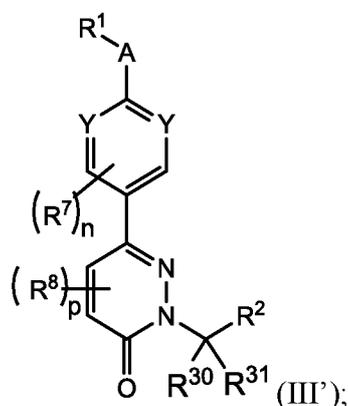
$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

15  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

20  $n$  равно 0, 1 или 2; и

$p$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли формулы (III'):



или его соли, где:

каждый Y независимо выбран из  $C(R^3)$ , N и  $N^+(-O^-)$ ;

A отсутствует или выбран из  $-O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $-CR^5R^6-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

$R^1$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен

5 одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

10  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; или

15  $R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или насыщенный  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или насыщенный  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

если A представляет собой  $-NR^4-$ , то  $R^1$  дополнительно выбран из водорода, а если A представляет собой  $-C(O)-$ , то  $R^1$  дополнительно выбран из  $-N(R^{10})_2$  и  $-OR^{10}$ ;

25 если A отсутствует, то  $R^1$  также дополнительно выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

30 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из:

10 водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или 15 более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

20  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из

25 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из

30 галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-$

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода; и

5  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

10  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

15  $R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбраны из  $R^{10}$ , или  $R^{30}$  и  $R^{31}$  вместе образуют  $C_{3-7}$ карбоцикл, при этом 3-7-членный гетероцикл, при этом указанные  $C_{3-7}$ карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл возможно замещены  $R^9$ ;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1 или 2.

20 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый Y независимо выбран из  $C(R^3)$  и N, при этом по меньшей мере один Y представляет собой N. В некоторых воплощениях один Y представляет собой N, а другой Y представляет собой  $C(R^3)$ . В некоторых воплощениях один Y представляет собой  $N^+(-O^-)$ , а другой Y представляет собой  $C(R^3)$ . В некоторых воплощениях каждый Y представляет собой N. В некоторых воплощениях один Y представляет собой N, а

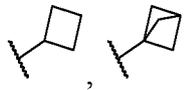
25 другой Y представляет собой  $N^+(-O^-)$ . В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый Y также выбран из  $C(R^3)$ .

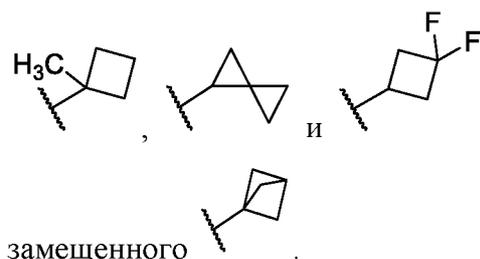
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), A выбран из  $-O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $-CR^5R^6-$  и  $-C(O)-$ . В некоторых воплощениях A выбран из  $-O-$  и  $-NR^4-$ . В некоторых воплощениях A представляет собой  $-O-$ .

30 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ , -

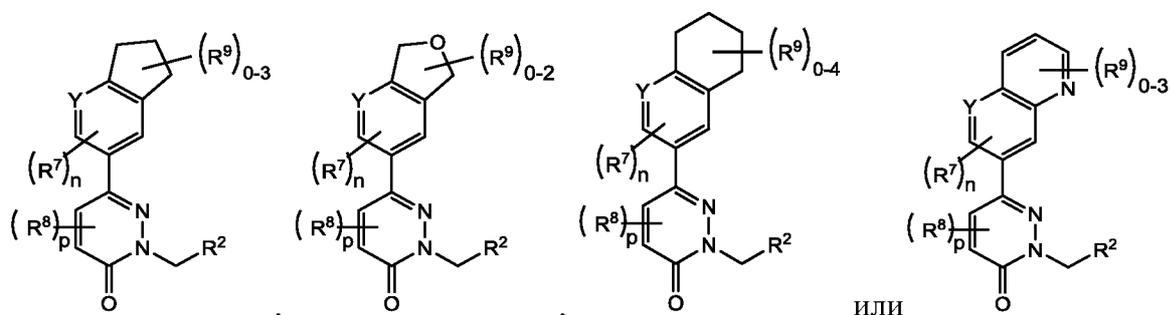
$\text{OC(O)N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{S(O)R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N(R}^{10}\text{)}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, при этом указанные  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ . В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{C(O)R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)C(O)R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{S(O)R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N(R}^{10}\text{)}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ . В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{C(O)R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)C(O)R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{N(R}^{10}\text{)}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ . В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N(R}^{10}\text{)}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ . В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $\text{C}_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $\text{R}^9$ . В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ алкил, замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями. В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ фторалкил. В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  выбран из  $-\text{CHF}_2$  и  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $\text{R}^1$  выбран из возможно замещенного  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкила, такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил, бициклопентил и спиропентил, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  выбран из алкила, например, метила, этила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, *изобутила*, *втор*-бутила, каждый из которых

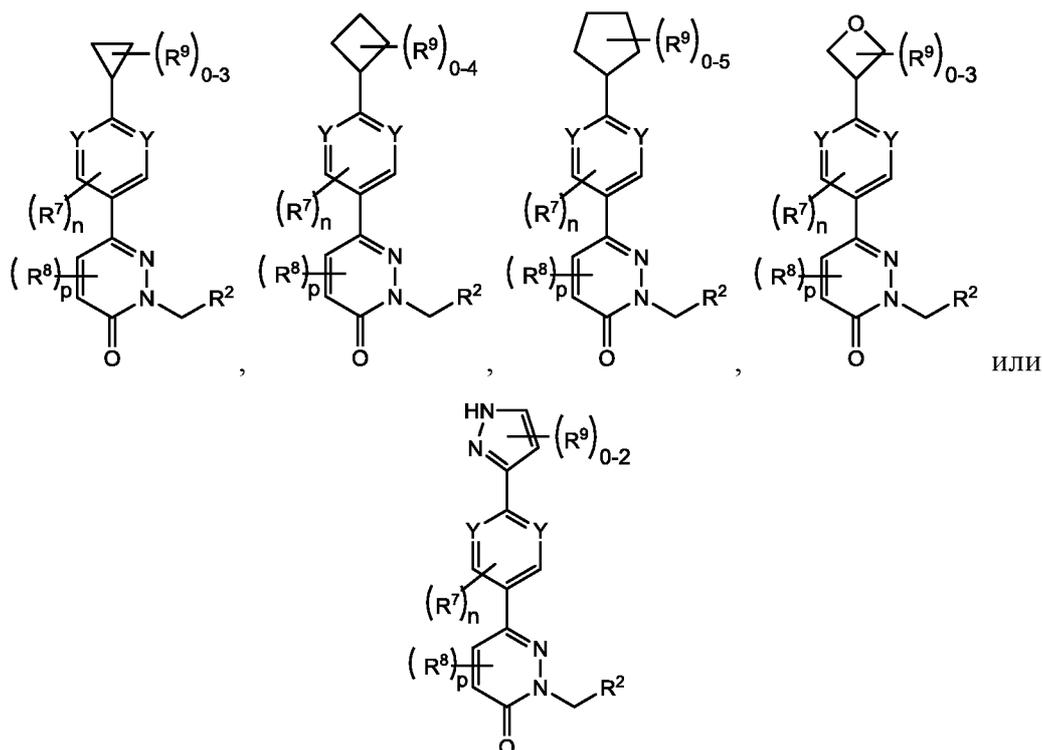
возможно может быть замещен. В некоторых воплощениях  $\text{R}^1$  выбран из: 



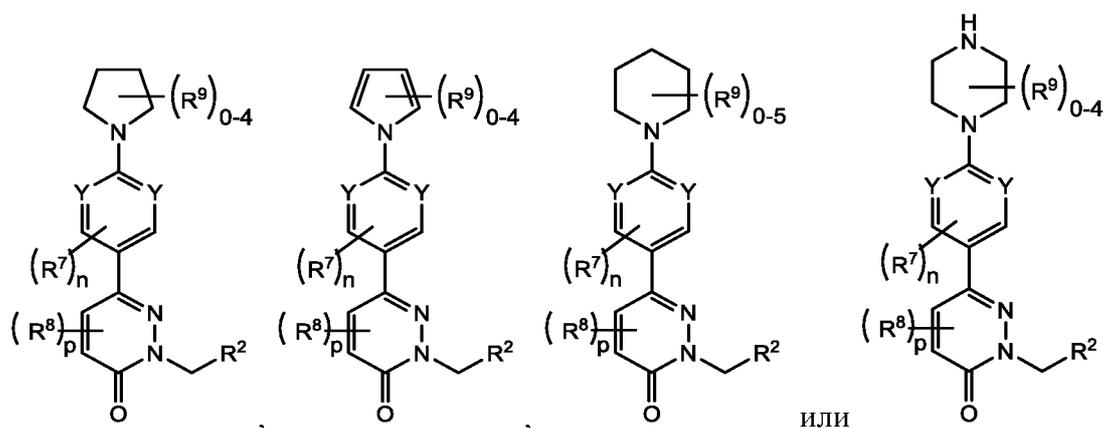
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом 5 указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^3$  образуют  $C_{5-10}$ карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл, такой  $C_{5-6}$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, как например:



В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом 10 указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, например:



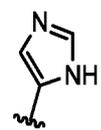
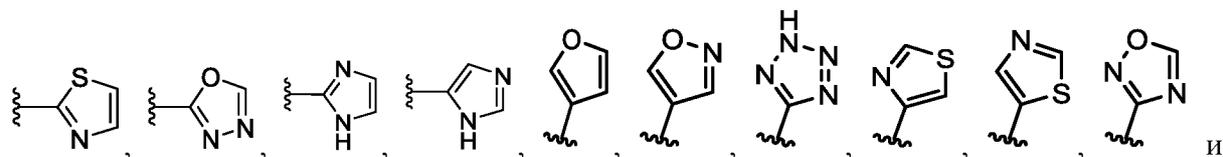
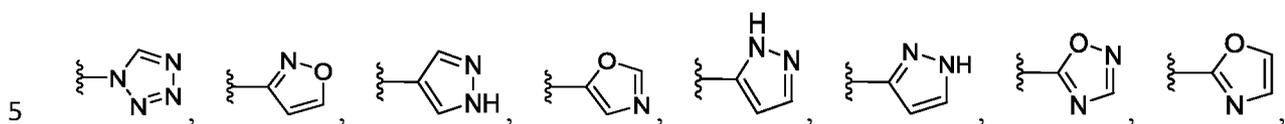
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, например:



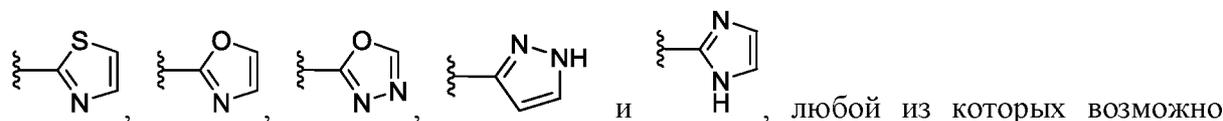
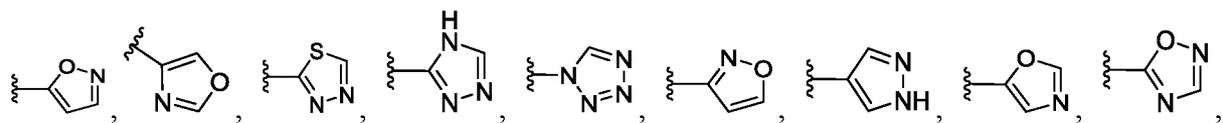
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил или 9-членный бициклический гетероцикл. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один эндоциклический атом азота или

кислорода в таком 5-членном гетероариле, например, оксазол, изоксазол, триазол, пиррол, пиразол, фуран, диазол, триазол, имидазол, оксадиазол, тиadiaзол, изоксазол, изотиазол и тетразол. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли

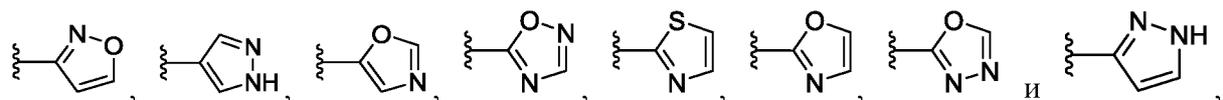
формулы (III) или (III'),  $R^2$  выбран из:



, любой из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:



10 замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:

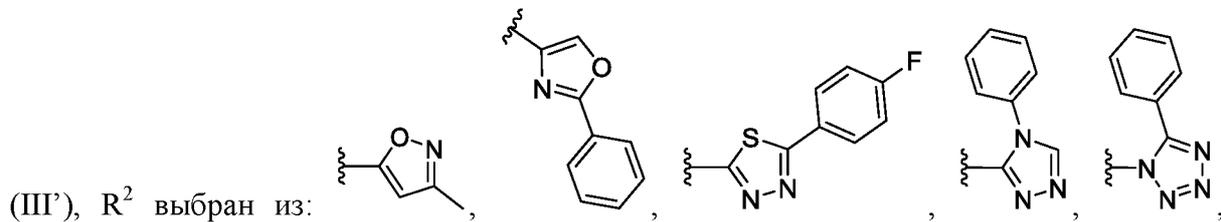


любой из которых возможно замещен.

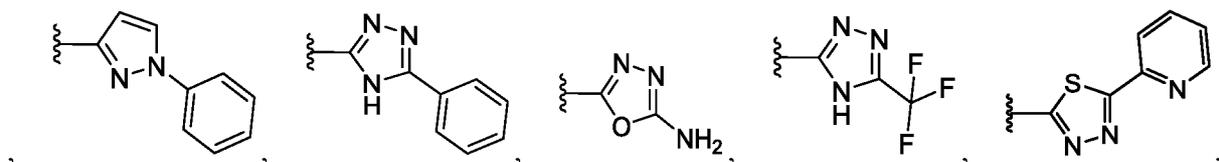
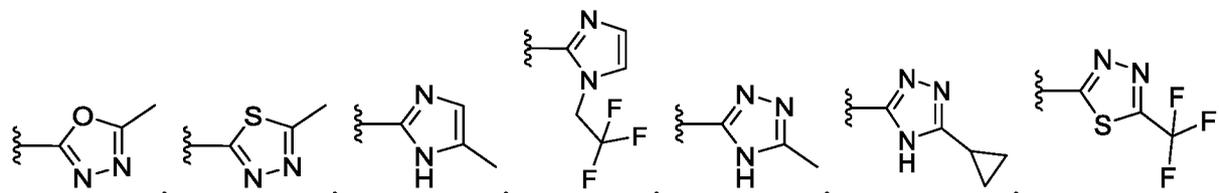
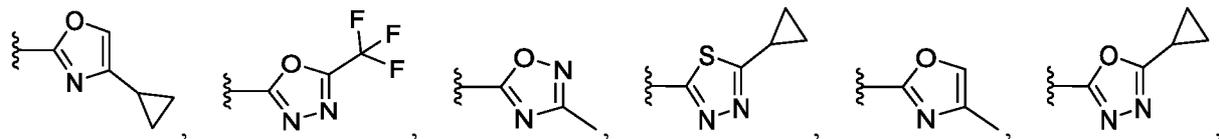
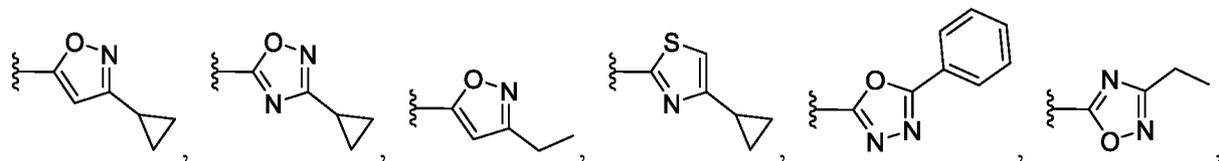
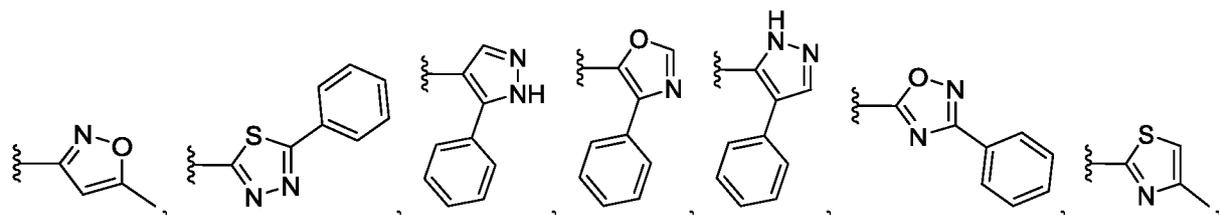
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), заместители у  $R^2$  независимо выбраны из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо  
 15 выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенного  $C_{3-10}$ карбоцикла. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой гетероарил, например, 5-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})_2$ ;  $C_{1-4}$ алкил, возможно  
 20 замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; и

возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл, например, возможно замещенный фенил, или возможно замещенный циклоалкил, такой как циклопропил.

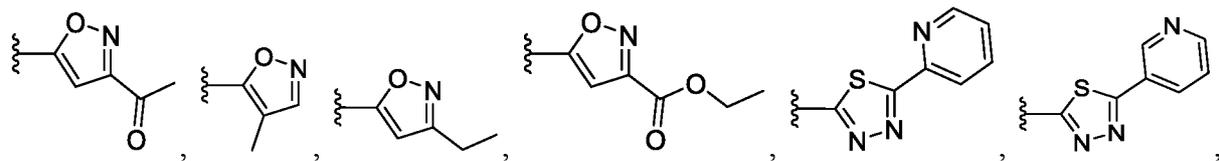
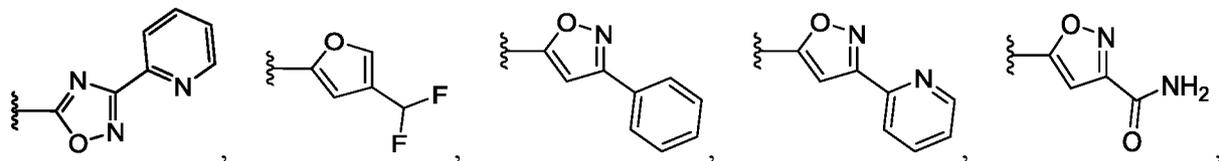
В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или

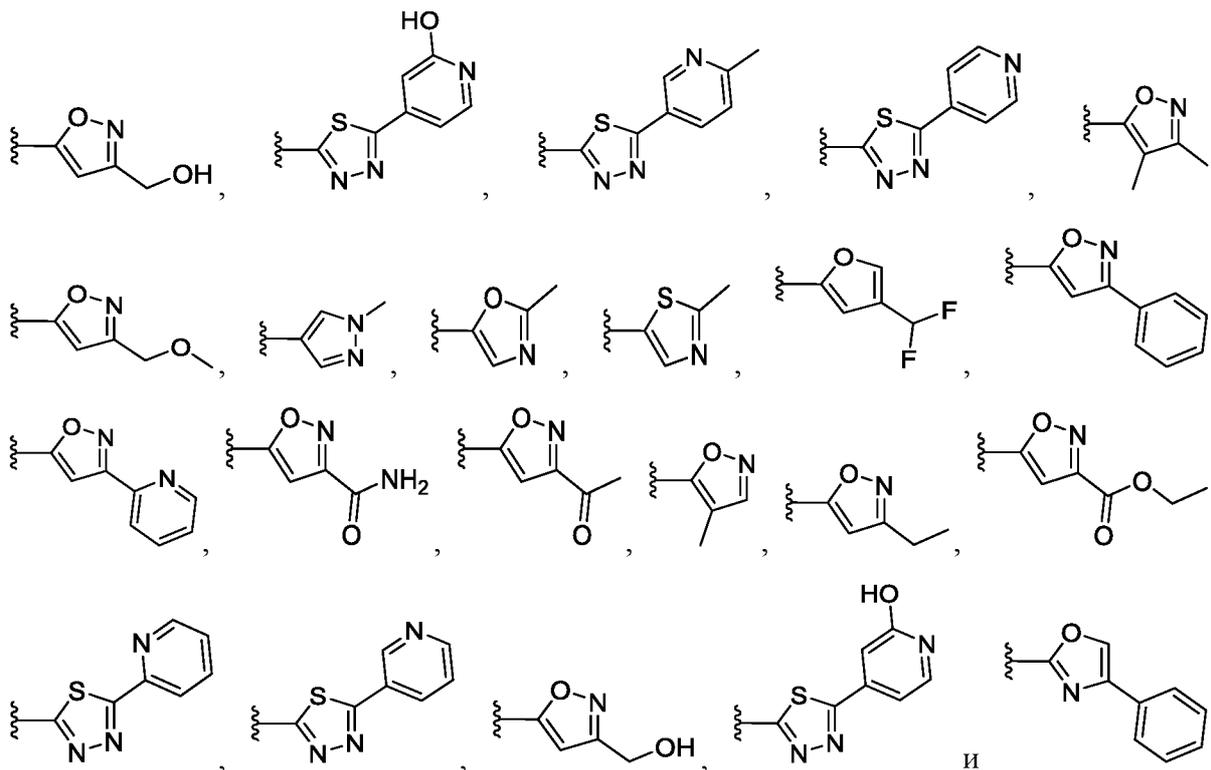


5

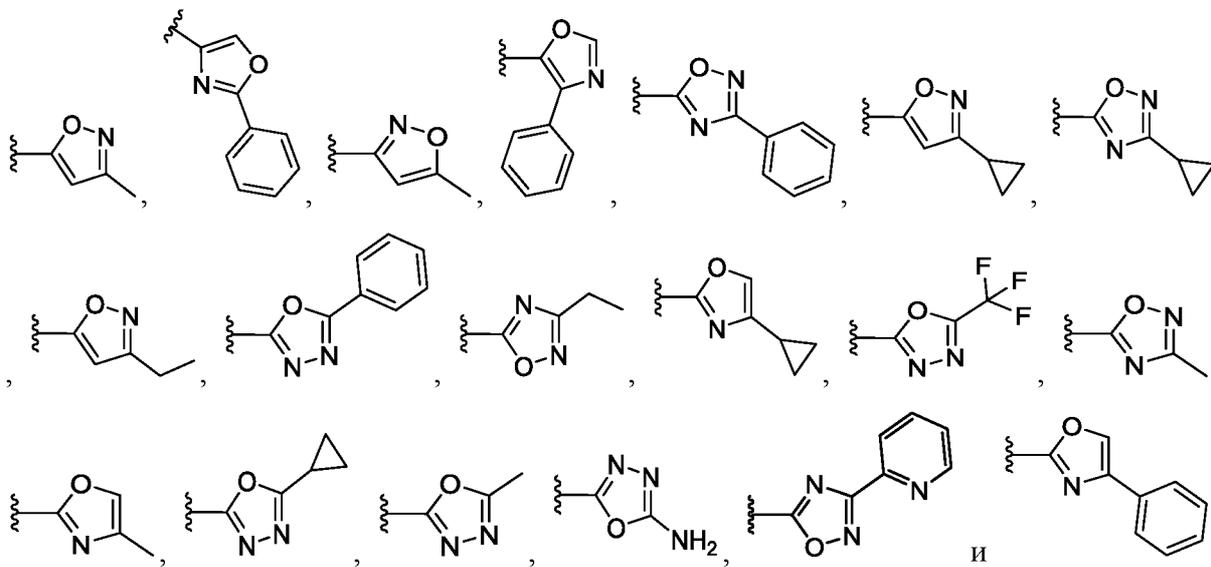


10





5 любой из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:

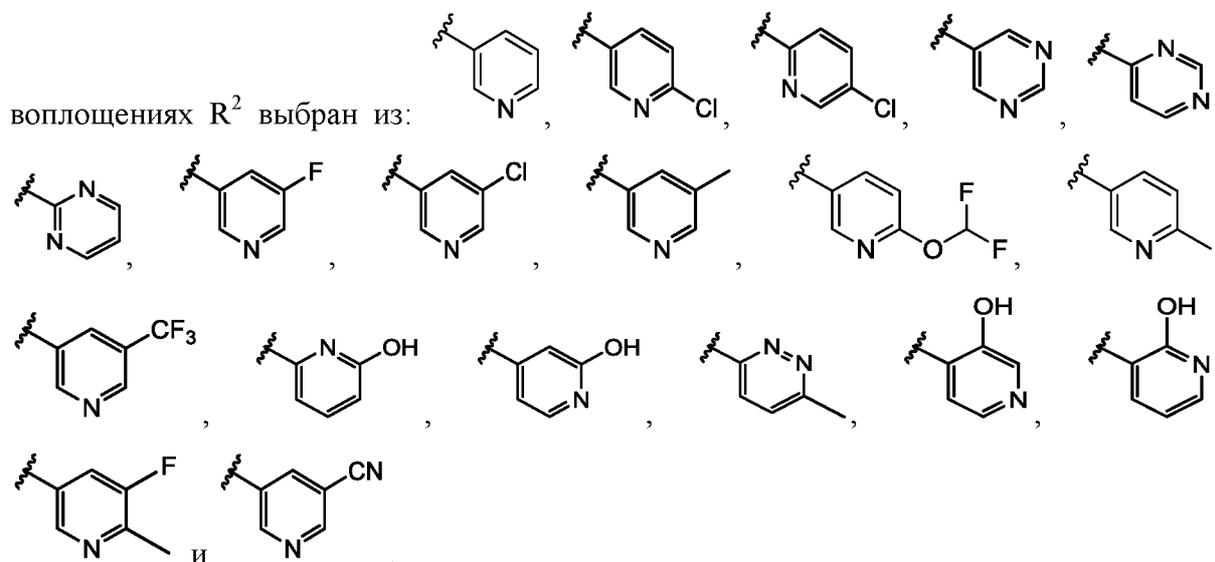


любой из которых возможно замещен.

10 В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  выбран из возможно замещенного 6-членного гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^2$  может быть выбран из 6-членных гетероариллов, таких как пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, триазен и их N-оксиды. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного пиридила, возможно замещенного пиримидила,

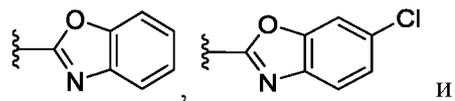
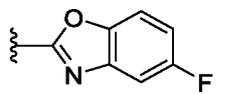
15 возможно замещенного пиридил-N-оксида и возможно замещенного пиримидил-N-

оксида. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного пиридила и возможно замещенного пиримидила. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пиримидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, например, пиридинил или пиримидинил, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  и  $-N(R^{10})_2$ ; и  $C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ . В некоторых



В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  выбран из возможно замещенного бициклического гетероарила. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила, например, возможно замещенного бензоксазола, бензотиазола или бензимидазола. В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^2$  представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, например, бензоксазол, возможно замещенный галогеном,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и возможно замещенный  $C_{3-10}$ карбоцикл. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из возможно замещенного

бензоксазола. В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из:



и

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^3$  выбран из водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях  $R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-6-членный гетероцикл или  $C_{5-6}$ карбоцикл, при этом указанный 5-6-членный гетероцикл или  $C_{5-6}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой водород.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^4$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ . В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  и  $C_{2-6}$  алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ .

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^9$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{2-3}$  алкенила,  $C_{2-3}$  алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ , -

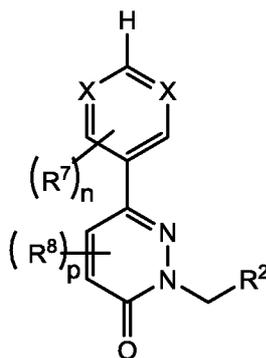
$N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ . В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой галоген. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой незамещенный  $C_{1-3}$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой  $=O$ . В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой галогеналкил. В некоторых воплощениях  $R^9$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный одним или более фтор-заместителями.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'), каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $n$  равно 0.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $p$  равно 0.

В некоторых воплощениях, в случае соединения или соли формулы (III) или (III'),  $R^1$ -А также выбран из водорода. Например, соединение по изобретению



представлено соединением формулы:

или его солью.

В данном изобретении представлены способы лечения нервно-мышечных и двигательных расстройств посредством ослабления сокращения скелетных мышц. Лечение субъекта с нервно-мышечными и двигательными расстройствами селективным ингибитором миозина быстрых скелетных мышц (II типа) или соединением либо солью формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может ослаблять разрушение мышц путем предотвращения чрезмерных некоординированных

сокращений мышц, приводя к менее существенному мышечному повреждению. Кроме того, способы по изобретению могут ослаблять мышечное повреждение при одновременном сведении к минимуму влияния на физическую активность субъектов. Сохранение функционирования может быть осуществлено как посредством

5 ограничения поражающих уровней развития силы в волокнах II типа, так и посредством увеличения зависимости от более здоровых волокон I типа. Ослабление сокращения скелетных мышц или некоординированных сокращений мышц может быть осуществлено посредством ингибирования миозина II скелетных мышц. В некоторых

10 воплощениях ингибитором миозина II скелетных мышц является соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), которые описаны в данной заявке.

В данной заявке в некоторых воплощениях описан способ ингибирования миозина II мышц, включающий введение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых

15 воплощениях соединение или соль не существенно ингибирует сокращение сердечных мышц. В некоторых воплощениях, где соединение или соль не существенно ингибирует сокращение сердечных мышц, такие соединения или соли ослабляют силу сердечных мышц на величину меньше 10%.

Согласно некоторым аспектам, способы лечения нервно-мышечных заболеваний или двигательных расстройств могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') с целью ингибирования сокращения скелетных мышц. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') не ингибирует в достаточной степени сокращение сердечных мышц. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц

25 ингибируется на 20% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 15% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 10% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 9% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 8% или меньше. В

30 некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 7% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 6% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 5% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется

на 4% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 3% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 2% или меньше. В некоторых воплощениях сокращение сердечных мышц ингибируется на 1% или меньше.

5           Мониторинг повседневной активности (ADL) или привычной физической активности субъекта может быть проведен до и после лечения соединением или солью формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Интенсивность ADL или привычной физической активности зависит от субъекта и может находиться в диапазоне от простой прогулки до экстенсивного упражнения в зависимости от 10 способности и режима дня субъекта. Методы лечения и дозировки ингибиторов сокращения скелетных мышц, рассмотренные в данном описании, могут быть подобраны субъекту персонально, в результате чего ADL и привычная физическая активность остаются без изменения.

          Согласно некоторым аспектам, способы лечения нервно-мышечных заболеваний 15 или двигательных расстройств могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') с целью ингибирования сокращения скелетных мышц. Соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно назначать в количестве, соотносимом с количеством, необходимым для ослабления сокращения скелетных мышц на 50%. Соединение или 20 соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно вводить в количестве, меньшем количества, необходимого для ослабления сокращения скелетных мышц на 50% относительно способности к сокращению скелетных мышц у субъекта до лечения. Соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения 25 скелетных мышц на величину от 5% до 45% относительно способности к сокращению скелетных мышц у указанного субъекта до лечения. В некоторых случаях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц на величину 30 меньше 10%, меньше 15%, меньше 20%, меньше 25%, меньше 30%, меньше 35%, меньше 40%, меньше 45% или даже меньше 50% относительно способности к сокращению скелетных мышц у указанного субъекта до лечения. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения

скелетных мышц на величину от 1% до 50% относительно способности к сокращению скелетных мышц у указанного субъекта до лечения.

Согласно некоторым аспектам, способы лечения нервно-мышечных заболеваний или двигательных расстройств могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') для ингибирования сокращения скелетных мышц I типа. Ингибитор сокращения скелетных мышц I типа можно назначать в количестве, соотносимом с количеством, необходимым для ослабления сокращения скелетных мышц I типа на 20%. Ингибитор сокращения скелетных мышц I типа можно вводить в количестве, меньшем количества, необходимого для ослабления сокращения скелетных мышц I типа на 20% относительно способности к сокращению скелетных мышц I типа у субъекта до лечения. Ингибитор сокращения скелетных мышц I типа можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц I типа на величину от 0,01% до 20% относительно способности к сокращению скелетных мышц I типа у указанного субъекта до лечения. В некоторых случаях ингибитор можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц I типа на величину меньше 0,01%, меньше 0,1%, меньше 0,5%, меньше 1%, меньше 5%, меньше 10%, меньше 15% или меньше 20% относительно способности к сокращению скелетных мышц I типа у указанного субъекта до лечения. В некоторых воплощениях ингибитор можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц I типа на величину от 0,01% до 20% относительно способности к сокращению скелетных мышц I типа у указанного субъекта до лечения.

Согласно некоторым аспектам, способы лечения нервно-мышечных заболеваний или двигательных расстройств могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') для ингибирования сокращения скелетных мышц II типа. Ингибитор сокращения скелетных мышц II типа можно назначать в количестве, соотносимом с количеством, необходимым для ослабления сокращения скелетных мышц II типа на 90%. Ингибитор сокращения скелетных мышц II типа можно вводить в количестве, меньшем количества, необходимого для ослабления сокращения скелетных мышц II типа на 90% относительно способности к сокращению скелетных мышц II типа у субъекта до лечения. Ингибитор сокращения скелетных мышц II типа можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц II типа на величину от 5% до 75% относительно

способности к сокращению скелетных мышц II типа у указанного субъекта до лечения. В некоторых случаях ингибитор можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц II типа на величину меньше 10%, меньше 15%, меньше 20%, меньше 25%, меньше 30%, меньше 35%, меньше 40%, меньше 45%,  
5 меньше 50%, меньше 55%, меньше 60%, меньше 65%, меньше 70%, меньше 75%, меньше 80%, меньше 85% или даже меньше 90% относительно способности к сокращению скелетных мышц II типа у указанного субъекта до лечения. В некоторых воплощениях ингибитор можно вводить в количестве, которое приводит к ослаблению сокращения скелетных мышц II типа на величину от 1% до 50% относительно  
10 способности к сокращению скелетных мышц II типа у указанного субъекта до лечения.

Согласно некоторым аспектам, способы лечения повреждения, вызываемого сокращениями волокна скелетной мышцы, могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') с целью ингибирования сокращения скелетных мышц и/или ингибирования миозина II  
15 скелетных мышц. В некоторых воплощениях ингибитор не существенно ингибирует сокращение сердечных мышц.

Согласно некоторым аспектам способы лечения метаболических миопатий, например, синдрома МакАрдила, могут включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III').

В некоторых воплощениях повреждение, вызываемое сокращениями волокна скелетной мышцы, происходит в результате непроизвольного сокращения скелетных мышц. Непроизвольное сокращение скелетных мышц может быть ассоциировано с нервно-мышечным заболеванием или состоянием, ассоциированным со спастичностью. В некоторых воплощениях повреждение, вызываемое сокращениями волокна  
25 скелетной мышцы, может происходить в результате произвольного сокращения скелетных мышц, например, в результате физической нагрузки.

В некоторых воплощениях введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') субъекту модулирует уровни одного или более биомаркеров, ассоциированных с мышечным сокращением. Примеры биомаркеров  
30 включают, но не ограничиваются этим, креатининкиназу (СК), тропонин Т (TnT), тропонин С (TnC), тропонин I (TnI), пируваткиназу (ПК), лактатдегидрогеназу (LDH), миоглобин, изоформы TnI (например, в случае сердечных мышц, медленных скелетных, быстрых скелетных мышц) и воспалительные маркеры (IL(интерлейкин)-1,

IL-6, IL-4, TNF- $\alpha$  (альфа-фактор некроза опухоли)). В качестве биомаркеров также можно использовать показатели мышечного воспаления, например, отека. Уровень биомаркеров, описанных в данной заявке, может повышаться после введения ингибитора относительно уровня биомаркеров до лечения. Альтернативно, уровень биомаркеров может уменьшаться после введения ингибитора относительно уровня биомаркеров до лечения. Модулирование уровня одного или более биомаркеров ингибитором, описанным в данной заявке, может указывать на лечение нервно-мышечного заболевания, такого как заболевание, описанные в данной заявке.

Уровни СК у субъекта повышаются, когда субъект физически активен, по сравнению с тем, когда субъект не активен (например, спит), и поэтому СК является потенциальным показателем для оценки разрушения скелетных мышц, вызываемого сокращением скелетных мышц. В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может быть введено(а) субъекту до осуществления легкой, умеренной или интенсивной физической активности, чтобы ослабить или предотвратить разрушение скелетных мышц в результате такой активности. Степень физической активности от умеренной до интенсивной может зависеть от возможностей субъекта и может включать физические упражнения, которые повышают частоту сердечных сокращений по меньшей мере на 20% или больше, например, приблизительно на 50% или больше, относительно частоты сердечных сокращений у субъекта в состоянии покоя. Примеры физической активности в степени от умеренной до интенсивной включают ходьбу, бег, поднятие тяжестей, езду на велосипеде, плавание, пеший туризм и так далее.

В некоторых воплощениях соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') вводят до, во время или после осуществления умеренной или интенсивной физической активности для снижения или предотвращения разрушения скелетных мышц в результате такой активности. Соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может снижать уровень СК у субъекта по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность. Уровень СК можно измерить в периферической крови субъекта во время или после физической активности. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может снижать уровень СК на величину от 5% до 90% у физически активного субъекта по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность, ослабляя или предотвращая тем

самым разрушение скелетных мышц в результате такой нагрузки. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может модулировать уровень СК на величину от примерно 5% до примерно 90% по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность, ослабляя или предотвращая тем самым разрушение скелетных мышц в результате такой нагрузки.

5 Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может снижать уровень СК на величину по меньшей мере примерно 5% по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность, ослабляя или предотвращая тем самым разрушение скелетных мышц в результате такой нагрузки.

10 Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может модулировать уровень СК на величину не больше, чем примерно 90% по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может снижать уровень СК на величину от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 5% до примерно 35%, от примерно 5% до примерно 45%, от примерно 5% до примерно 55%, от

15 примерно 5% до примерно 65%, от примерно 5% до примерно 75%, от примерно 5% до примерно 85%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 15% до примерно 35%, от примерно 15% до примерно 45%, от примерно 15% до примерно 55%, от примерно 15% до примерно 65%, от примерно 15% до

20 примерно 75%, от примерно 15% до примерно 85%, от примерно 15% до примерно 90%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 25% до примерно 45%, от примерно 25% до примерно 55%, от примерно 25% до примерно 65%, от примерно 25% до примерно 75%, от примерно 25% до примерно 85%, от примерно 25% до примерно 90%, от примерно 35% до примерно 45%, от примерно 35% до примерно 55%, от

25 примерно 35% до примерно 65%, от примерно 35% до примерно 75%, от примерно 35% до примерно 85%, от примерно 35% до примерно 90%, от примерно 45% до примерно 55%, от примерно 45% до примерно 65%, от примерно 45% до примерно 75%, от примерно 45% до примерно 85%, от примерно 45% до примерно 90%, от примерно 55%

30 до примерно 65%, от примерно 55% до примерно 75%, от примерно 55% до примерно 85%, от примерно 55% до примерно 90%, от примерно 65% до примерно 75%, от примерно 65% до примерно 85%, от примерно 65% до примерно 90%, от примерно 75% до примерно 85%, от примерно 75% до примерно 90% или от примерно 85% до примерно 90% по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим

такую же физическую активность, ослабляя или предотвращая тем самым разрушение скелетных мышц в результате такой нагрузки. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может модулировать уровень СК на величину примерно 5%, примерно 15%, примерно 25%, примерно 35%, примерно 45%, примерно 55%, примерно 65%,  
5 примерно 75%, примерно 85% или примерно 90% по сравнению с не подвергаемым лечению субъектом, осуществляющим такую же физическую активность, ослабляя или предотвращая тем самым разрушение скелетных мышц в результате такой нагрузки.

Введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') субъекту может модулировать уровни воспалительных маркеров,  
10 например, снижать уровень одного или более воспалительных маркеров относительно не подвергаемого лечению субъекта или данного субъекта до лечения. Уровень воспалительных маркеров можно измерить в периферической крови субъекта. Примеры воспалительных маркеров могут включать, но не ограничиваются этим, IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Воспалительные маркеры также могут быть проявлены в форме таких  
15 состояний, как отек, что можно измерить с использованием магнитно-резонансной визуализации. Уровень воспалительных маркеров в периферической крови может повышаться после введения ингибитора относительно уровня воспалительного маркера у субъекта до лечения. Альтернативно, уровень воспалительных маркеров в периферической крови может уменьшаться после введения ингибитора относительно  
20 уровня воспалительного маркера у субъекта до лечения. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может модулировать уровень воспалительных маркеров на величину от 5% до 90% относительно уровня воспалительного маркера у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень воспалительных маркеров может быть модулирован на величину от примерно 5% до примерно 90% относительно уровня  
25 воспалительных маркеров у субъекта до лечения. В некоторых случаях, уровень воспалительных маркеров может быть модулирован на величину по меньшей мере примерно 5% относительно уровня воспалительных маркеров у субъекта до лечения. В некоторых случаях, уровень воспалительных маркеров может быть модулирован на величину не больше, чем примерно 90% относительно уровня маркеров у субъекта до  
30 лечения. В некоторых случаях, уровень воспалительных маркеров может быть модулирован на величину от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 5% до примерно 35%, от примерно 5% до примерно 45%, от примерно 5% до примерно 55%, от примерно 5% до примерно 65%, от примерно 5%

до примерно 75%, от примерно 5% до примерно 85%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 15% до примерно 35%, от примерно 15% до примерно 45%, от примерно 15% до примерно 55%, от примерно 15% до примерно 65%, от примерно 15% до примерно 75%, от примерно 15% до примерно 85%, от примерно 15% до примерно 90%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 25% до примерно 45%, от примерно 25% до примерно 55%, от примерно 25% до примерно 65%, от примерно 25% до примерно 75%, от примерно 25% до примерно 85%, от примерно 25% до примерно 90%, от примерно 35% до примерно 45%, от примерно 35% до примерно 55%, от примерно 35% до примерно 65%, от примерно 35% до примерно 75%, от примерно 35% до примерно 85%, от примерно 35% до примерно 90%, от примерно 45% до примерно 55%, от примерно 45% до примерно 65%, от примерно 45% до примерно 75%, от примерно 45% до примерно 85%, от примерно 45% до примерно 90%, от примерно 55% до примерно 65%, от примерно 55% до примерно 75%, от примерно 55% до примерно 85%, от примерно 55% до примерно 90%, от примерно 65% до примерно 75%, от примерно 65% до примерно 85%, от примерно 65% до примерно 90% или от примерно 85% до примерно 90% относительно уровня воспалительных маркеров у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень воспалительных маркеров может быть модулирован на величину примерно 5%, примерно 15%, примерно 25%, примерно 35%, примерно 45%, примерно 55%, примерно 65%, примерно 75%, примерно 85% или примерно 90% относительно воспалительных маркеров у субъекта до лечения.

Введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') субъекту может модулировать уровни циркулирующего тропонина I быстрых скелетных мышц (fS-TnI). Уровень fS-TnI можно измерить в периферической крови. Уровень fS-TnI в периферической крови может повышаться после введения ингибитора относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. Альтернативно, уровень fS-TnI в периферической крови может понижаться после введения ингибитора относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. Введение ингибитора, описанного в данной заявке, может модулировать уровень fS-TnI на величину от 5% до 90% относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень fS-TnI может быть модулирован на величину по меньшей мере примерно 5% относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень fS-

TnI может быть модулирован на величину не больше, чем примерно 90% относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень fS-TnI может быть модулирован на величину от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 5% до примерно 35%, от примерно 5% до примерно 45%, от примерно 5% до примерно 55%, от примерно 5% до примерно 65%, от примерно 5% до примерно 75%, от примерно 5% до примерно 85%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 15% до примерно 35%, от примерно 15% до примерно 45%, от примерно 15% до примерно 55%, от примерно 15% до примерно 65%, от примерно 15% до примерно 75%, от примерно 15% до примерно 85%, от примерно 15% до примерно 90%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 25% до примерно 45%, от примерно 25% до примерно 55%, от примерно 25% до примерно 65%, от примерно 25% до примерно 75%, от примерно 25% до примерно 85%, от примерно 25% до примерно 90%, от примерно 35% до примерно 45%, от примерно 35% до примерно 55%, от примерно 35% до примерно 65%, от примерно 35% до примерно 75%, от примерно 35% до примерно 85%, от примерно 35% до примерно 90%, от примерно 45% до примерно 55%, от примерно 45% до примерно 65%, от примерно 45% до примерно 75%, от примерно 45% до примерно 85%, от примерно 45% до примерно 90%, от примерно 55% до примерно 65%, от примерно 55% до примерно 75%, от примерно 55% до примерно 85%, от примерно 55% до примерно 90%, от примерно 65% до примерно 75%, от примерно 65% до примерно 85%, от примерно 65% до примерно 90%, от примерно 75% до примерно 85%, от примерно 75% до примерно 90% или от примерно 85% до примерно 90% относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения. В некоторых случаях уровень fS-TnI может быть модулирован на величину примерно 5%, примерно 15%, примерно 25%, примерно 35%, примерно 45%, примерно 55%, примерно 65%, примерно 75%, примерно 85% или примерно 90% относительно уровня fS-TnI у субъекта до лечения.

Уровни изоформ тропонина можно измерить у субъекта до и после введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). При подавлении сокращения скелетных мышц некоторые изоформы тропонина, такие как сердечный тропонин I (сTnI) или тропонин I медленных скелетных мышц (ssTnI), могут не ингибироваться. В некоторых случаях при подавлении сокращения скелетных мышц сTnI или ssTnI могут ингибироваться не существенно. Используемая в данном описании применительно к сTnI или ssTnI фраза «не существенно» относится к

уровням cTnI или ssTnI, сниженным меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше чем на 0,5% или даже меньше чем на 0,1% относительно уровней cTnI или ssTnI до введения ингибитора.

5 Введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может ослаблять произвольные мышечные сокращения. Произвольные мышечные сокращения могут быть ослаблены на величину от 20% до 90% относительно произвольных мышечных сокращений до введения ингибитора. В некоторых случаях произвольные мышечные сокращения могут быть ослаблены на величину по меньшей мере примерно 20% относительно произвольных мышечных сокращений до лечения. В некоторых случаях произвольные мышечные сокращения могут быть ослаблены на величину не больше, чем примерно 90% относительно произвольных мышечных сокращений до лечения. В некоторых случаях произвольные мышечные сокращения могут быть ослаблены на величину от 10 примерно 20% до примерно 25%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 85%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 25% до примерно 30%, от примерно 25% до примерно 40%, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 70%, от примерно 25% до примерно 75%, от примерно 25% до примерно 80%, от примерно 25% до примерно 85%, от примерно 25% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 75%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 85%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 75%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 85%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 70%, от примерно 50% до примерно 75%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 85%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 70% до примерно 75%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 70% до примерно 85%, от примерно 70% до примерно 90%, от примерно 75% до примерно 80%, от примерно 75% до примерно 85%, от примерно 75% до примерно 90%, от примерно 80% до примерно 85%, от примерно 80% до примерно 90% или от примерно

85% до примерно 90% относительно произвольных мышечных сокращений до лечения. В некоторых случаях произвольные мышечные сокращения могут быть ослаблены на величину примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85% или  
5 примерно 90% относительно произвольных мышечных сокращений до лечения.

Соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') можно использовать для улучшения повседневной активности (ADL) или привычной физической активности у субъекта, поскольку оформившаяся, функционально неповрежденная мышца может быть восстановлена. Примеры оценки ADL или  
10 привычных физических действий включают, но не ограничиваются этим, тест с подъемом по ступенькам, определение времени для достижения подъема, тест с подъемом со стула с отсчетом времени, определение обычной скорости ходьбы, систему оценки подвижности пациента North Star, испытание на выносливость в челночном тесте с возрастающим темпом ходьбы и тест с определением расстояния,  
15 пройденного за 6 минут ходьбы. Уровни ADL или привычной физической активности либо способность к их выполнению можно измерить до и после введения ингибитора работы скелетных мышц. Ингибирование сокращения скелетных мышц может не влиять на ADL или привычную физическую активность. В некоторых случаях ингибирование сокращения скелетных мышц может не существенно влиять на ADL  
20 или привычную физическую активность. Используемая в данном описании применительно к ADL или привычной физической активности фраза «не существенно» относится к уровню ADL или привычной активности, сниженному на величину меньше 20%, меньше 15%, меньше 10%, меньше 8%, меньше 6%, меньше 4%, меньше 2%, меньше 1%, меньше 0,5% или даже меньше 0,1% относительно ADL или привычной  
25 активности до введения ингибитора. Сокращение или силу скелетных мышц у субъекта можно измерить до и после введения соединения или соли формулы формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Такие измерения могут быть проведены для получения кривой зависимости доза-ответ в случае соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Дозировка соединения или соли  
30 формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может быть скорректирована так, чтобы составлять примерно от 5% до 50% относительно дозы, которая ослабляет сокращение скелетных мышц II типа на 90%. В некоторых случаях дозировка ингибитора сокращения скелетных мышц может быть скорректирована так,

чтобы составлять по меньшей мере примерно 5% относительно дозы, которая ослабляет сокращение скелетных мышц II типа на 90%. В некоторых случаях дозировка ингибитора сокращения скелетных мышц может быть скорректирована так, чтобы составлять не больше, чем примерно 50% относительно дозы, которая ослабляет

5 сокращение скелетных мышц II типа на 90%. В некоторых случаях дозировка ингибитора сокращения скелетных мышц может быть скорректирована так, чтобы составлять от примерно 5% до примерно 10%, от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 5% до примерно 20%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 5% до примерно 30%, от примерно 5% до примерно 35%, от примерно 5% до примерно 40%,

10 от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 10% до примерно 15%, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 35%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от примерно 15% до примерно 20%, от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 15% до примерно 30%, от примерно 15%

15 до примерно 35%, от примерно 15% до примерно 40%, от примерно 15% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 25%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 35%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 30%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 25% до примерно 40%, от примерно 25% до примерно 50%, от

20 примерно 30% до примерно 35%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 35% до примерно 40%, от примерно 35% до примерно 50% или примерно 40% до примерно 50% относительно дозы, которая ослабляет сокращение скелетных мышц II типа на 90%. В некоторых случаях дозировка ингибитора сокращения скелетных мышц может быть скорректирована так, чтобы

25 составлять примерно 10%, примерно 12%, примерно 15%, примерно 18%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45% или примерно 50% относительно дозы, которая ослабляет сокращение скелетных мышц II

30 типа на 90%. Сокращение скелетных мышц можно измерить в тесте по определению силы мышц после стимуляции нерва с использованием поверхностных электродов (например, для случая подошвенного сгибания стопы после стимуляции малоберцового нерва в ноге), в анализе изолированной конечности, с применением мониторинга частоты сердечных сокращений или мониторинга физической активности либо их эквивалентов до и после введения ингибитора сокращения скелетных мышц.

Силу сердечных мышц или сокращение сердечных мышц у субъекта можно измерить до и после введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Ингибирование сокращения скелетных мышц может не ингибировать сокращение сердечных мышц или силу сердечных мышц. В некоторых воплощениях ингибирование сокращения скелетных мышц может не существенно ингибировать сокращение сердечных мышц. В некоторых воплощениях, касающихся сокращения сердечных мышц, фраза «не существенно» относится к силе сердечных мышц, сниженной меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше чем на 0,5% или даже меньше чем на 0,1% относительно силы сердечных мышц до введения ингибитора. Сила сердечных мышц или сокращение сердечных мышц у субъекта после введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может составлять от 0,1% до 10% от величины сокращения сердечных мышц или силы сердечных мышц до введения ингибитора. В некоторых воплощениях введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может ингибировать сокращение скелетных мышц и сокращение сердечных мышц или силу сердечных мышц. В некоторых воплощениях сила сердечных мышц не снижалась более чем на 0,1%, более чем на 0,5%, более чем на 1%, более чем на 2%, более чем на 4%, более чем на 6%, более чем на 8% или более чем на 10%. В некоторых воплощениях ослабление сокращения скелетных мышц и сокращения сердечных мышц описано посредством отношения одного к другому. Например, в некоторых воплощениях отношение ослабления в сокращении скелетных мышц к ослаблению в сокращении сердечных мышц составляет от примерно 1:1 до примерно 100:1, от примерно 2:1 до примерно 50:1, от примерно 3:1 до примерно 40:1, от примерно 4:1 до примерно 30:1, от примерно 5:1 до примерно 20:1, от примерно 7:1 до примерно 15:1 или от примерно 8:1 до примерно 12:1. Силу сердечных мышц или сокращение сердечных мышц можно измерить, применяя эхокардиографию (с определением фракции укорочения) или другие эквивалентные тесты.

Дыхательный объем легких у субъекта можно измерить до и после введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Введение может не ингибировать дыхательный объем легких. В некоторых случаях введение может не существенно ингибировать дыхательный объем легких. В некоторых воплощениях, касающихся дыхательного объема легких, фраза «не

существенно» относится к дыхательному объему легких, сниженному меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше чем на 0,5% или меньше чем на 0,1% относительно дыхательного объема легких до введения ингибитора. Дыхательный объем легких у субъекта можно измерить, используя тестирование объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или тестирование форсированной жизненной емкости легких (FVC) или эквивалентные им тесты.

Сокращение гладких мышц у субъекта можно измерить до и после введения ингибитора сокращения скелетных мышц. Ингибирование сокращения скелетных мышц может не ингибировать сокращение гладких мышц. В некоторых случаях ингибирование сокращения скелетных мышц может не существенно ингибировать сокращение гладких мышц. Использованная в данном описании применительно к сокращению гладких мышц фраза «не существенно» относится к сокращению гладких мышц, меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше чем на 0,5% или даже меньше чем на 0,1% относительно сокращения гладких мышц до введения ингибитора. Сокращение гладких мышц у субъекта можно оценить, измеряя кровяное давление субъекта.

Уровень нервно-мышечного соединения у субъекта можно оценить до и после введения соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Подавление сокращения скелетных мышц с использованием ингибитора, описанного в данной заявке, может не ухудшать нервную проводимость, высвобождение нейромедиаторов или электрическую деполяризацию скелетной мышцы у субъекта. В некоторых случаях подавление сокращения скелетных мышц может не существенно ухудшать нервно-мышечное соединение у субъекта. Использованная в данном описании применительно к нервно-мышечному соединению фраза «не существенно» относится к уровню нервно-мышечного соединения у субъекта, сниженному меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше чем на 0,5% или меньше чем на 0,1% относительно уровня нервно-мышечного соединения у субъекта до введения ингибитора. Нервно-мышечное соединение у субъекта можно оценить путем измерения индуцированной нервным окончанием электрической деполяризации скелетной мышцы, регистрируя электрическую активность, производимую скелетными мышцами после электрической или произвольной стимуляции, посредством

электромиографии (EMG) с использованием поверхностных или игольчатых электродов.

Согласно некоторым аспектам способ лечения нервно-мышечного заболевания или двигательного расстройства может включать введение соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), при этом соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') могут ингибировать активность миозиновой АТФазы, нативную АТФазу миофибрилл скелетных мышц (регулируемую ионами кальция) или S1, повторно объединенный с актином, тропомиозином и тропонином. Для изучения влияния тестируемого соединения или ингибитора на активность миозиновой АТФазы можно использовать анализы *in vitro*. Можно провести скрининг тестируемых соединений для оценки их активности в отношении ингибирования мышечного сокращения. Ингибирующую активность можно измерить, используя анализ поглощения для определения активности актин-зависимой АТФазы. Субфрагмент 1 (S1) миозина из мышц кролика можно смешать с полимеризованным актином и внести в лунки используемых в анализе планшетов, не содержащих нуклеотидов. Затем в лунки можно добавить тестируемые соединения, используя набор наконечников. Реакцию можно инициировать, добавляя MgАТФ. Количество потребленного АТФ за определенный период времени в тестируемой лунке можно сравнить с количеством потребленного АТФ в контрольной лунке. Продолжительность определенного периода времени может составлять от 5 минут до 20 минут. Количество потребленного АТФ можно определить, используя прямые или опосредованные анализы. Тестируемые соединения, которые воспроизводимым образом и в значительной степени ингибировали активность АТФазы S1 миозина, можно дополнительно оценить в анализе зависимости ответа от дозы, чтобы определить вызывающую 50%-ное ингибирование концентрацию (IC<sub>50</sub>) для соединения *ex vivo* на вырезанных мышцах. В этом анализе активность АТФазы может быть измерена опосредованно с использованием реакции сочетания миозина с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой, что обеспечивает метод детектирования поглощения при 340 нм, основанный на превращении NADH (никотинамидадениндинуклеотид, восстановленная форма) в NAD<sup>+</sup>, вызванном накоплением аденозиндифосфата (АДФ). В некоторых случаях, когда в указанной тестируемой лунке количество потребленного АТФ уменьшалось по меньшей мере на 20% по сравнению с указанной контрольной лункой, тогда указанное тестируемое

соединение может быть отобрано в качестве соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Тестируемое соединение может быть отобрано в том случае, когда по результатам кинетического анализа степень ингибирования образования NAD<sup>+</sup> будет выше по меньшей мере на 20%.

5 Выбранный ингибитор или выбранное тестируемое соединение может не ингибировать АТФазную активность S1 миозина сердечных мышц в анализах *in vitro*. В некоторых случаях ингибирование АТФазной активности S1 миозина сердечных мышц или миофибрилл сердечной ткани либо реконструированной системы может быть осуществлено меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 5%, меньше чем  
10 на 3%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1% или меньше чем на 0,5%, если тестируемое соединение либо соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') исследуют в анализе *in vitro*.

Соединения, тестируемые в отношении сокращения скелетных мышц, можно исследовать на «ободранных» волокнах. Использовать можно отдельные волокна  
15 скелетных мышц, обработанные таким образом, чтобы произошло удаление мембраны и появилась возможность прямой активации сокращения после введения кальция. Соединение-ингибитор или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может ингибировать сокращение отдельного волокна скелетной мышцы на величину от примерно 5% до примерно 90% относительно величины до обработки или  
20 не подвергнутого обработке контрольного отдельного волокна скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельного волокна скелетной мышцы по меньшей мере примерно на 5% относительно величины до обработки или не подвергнутого обработке контрольного отдельного волокна скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельного волокна скелетной мышцы на  
25 величину не больше примерно 90% относительно величины до обработки или не подвергнутого обработке контрольного отдельного волокна скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельного волокна скелетной мышцы на величину от примерно 5% до примерно 10%, от примерно 5% до примерно 20%, от  
30 примерно 5% до примерно 30%, от примерно 5% до примерно 40%, от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 60%, от примерно 5% до примерно 70%, от примерно 5% до примерно 80%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от примерно 10% до примерно

60%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 60%, от примерно 50% до примерно 70%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 80%, от примерно 60% до примерно 90%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 70% до примерно 90% или от примерно 80% до примерно 90% относительно способности до обработки или не подвергнутого обработке контрольного отдельного волокна скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельного волокна скелетной мышцы на величину примерно 5%, примерно 10%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80% или примерно 90% относительно способности до обработки или не подвергнутого обработке контрольного отдельного волокна скелетной мышцы.

Соединение-ингибитор или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может ингибировать сокращение отдельной скелетной мышцы на величину от примерно 5% до примерно 90% относительно величины до обработки или не подвергнутой обработке контрольной отдельной скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельной скелетной мышцы на величину по меньшей мере примерно 5% относительно величины до обработки или не подвергнутой обработке контрольной отдельной скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельной скелетной мышцы на величину не больше, чем примерно 90% относительно величины до обработки или не подвергнутой обработке контрольной отдельной скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельной скелетной мышцы на величину от примерно 5% до примерно 10%, от примерно 5% до примерно 20%, от примерно 5% до примерно 30%, от примерно 5% до примерно 40%, от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 60%, от примерно 5%

до примерно 70%, от примерно 5% до примерно 80%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 60%, от примерно 50% до примерно 70%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 80%, от примерно 60% до примерно 90% или от примерно 80% до примерно 90% относительно способности до обработки или не подвергнутой обработке контрольной отдельной скелетной мышцы. Ингибитор может ингибировать сокращение отдельной скелетной мышцы на величину примерно 5%, примерно 10%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80% или примерно 90% относительно способности до обработки или не подвергнутой обработке контрольной отдельной скелетной мышцы.

Можно оценить влияние тестируемого соединения на медленные волокна скелетных мышц I типа, пучки сердечных мышц или волокна мышц легких. Тестируемое соединение или соединение-ингибитор либо соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') могут быть отобраны на том основании, чтобы они не модулировали существенно функцию медленных волокон скелетных мышц I типа, пучков сердечных мышц или волокон мышц легких и чтобы обладали специфичностью к скелетным мышцам II типа. Используемый в данном описании термин «существенно модулируют» может относиться к ослаблению способности мышц сокращаться после введения ингибитора меньше чем на 10%, меньше чем на 8%, меньше чем на 6%, меньше чем на 4%, меньше чем на 2%, меньше чем на 1%, меньше

чем на 0,5% или даже меньше чем на 0,1% относительно силы/сокращения мышц до введения ингибитора.

Согласно некоторым аспектам способ лечения нервно-мышечного заболевания или двигательного расстройства может включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), при этом соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') ослабляет сокращение скелетных мышц на величину от 5% до 90% в анализе *ex vivo*. Для анализов *ex vivo* можно использовать мышинные модели. В качестве мышинных моделей можно использовать модели дистрофии у мышей, таких как mdx мышь. Мышь mdx имеет у себя точечную мутацию в гене дистрофина, приводящую к замене кодируемой аминокислоты глутамин на треонин, в результате чего образуется нефункциональный белок дистрофин, что выражается в DMD, при этом отмечается возрастающее повреждение и ослабление мышц. У mdx мышей можно вырезать длинные мышцы-разгибатели пальцев и закрепить на плече рычага. Для поддержания функционирования мышц их можно промывать насыщенным кислородом раствором Кребса. Эти мышцы можно обработать тестируемым соединением либо соединением или солью формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Затем может быть выполнена стадия изометрического (при фиксированной длине) сокращения, при этом мышцы подвергаются стимуляции серией электрических импульсов. Может быть выполнена стадия эксцентрического (с удлинением) сокращения, при этом мышцы подвергаются растяжению на 10%, 15%, 20%, 25% или 30% больше их длины в состоянии покоя, при одновременном расслаблении или при одновременной стимуляции электрическим импульсом. В некоторых воплощениях стадию эксцентрического сокращения повторяют от 2 до 50 раз. В некоторых воплощениях стадию эксцентрического сокращения повторяют от 2 до 40 раз. В некоторых воплощениях стадию эксцентрического сокращения повторяют от 2 до 30 раз. В некоторых воплощениях стадию эксцентрического сокращения повторяют от 2 до 20 раз. В некоторых воплощениях стадию эксцентрического сокращения повторяют от 2 до 10 раз. В некоторых воплощениях для того, чтобы вызвать повреждение мышечного волокна, стадию эксцентрического сокращения повторяют 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 раз. В некоторых воплощениях частота электрических импульсов может составлять от примерно 1 Гц до примерно 500 Гц. В некоторых воплощениях частота электрических импульсов может составлять от примерно 1 Гц до примерно 400 Гц. В

некоторых воплощениях частота электрических импульсов может составлять от примерно 1 Гц до примерно 300 Гц. В некоторых воплощениях частота электрических импульсов может составлять от примерно 1 Гц до примерно 200 Гц. В некоторых воплощениях частота электрических импульсов может составлять от примерно 1 Гц до примерно 100 Гц. Частота электрического импульса может составлять примерно 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 или 150 Гц. Серия электрических импульсов может содержать отдельные импульсы разной частоты. Продолжительность каждого импульса в такой серии электрических импульсов может составлять от 0,1 секунды до 0,5 секунды для каждого импульса.

10 Продолжительность каждого импульса может составлять 0,1; 0,2; 0,3; 0,35; 0,4 или 0,5 секунды для каждого импульса. Кроме того, можно оценить повреждение мембраны мышечных клеток, инкубируя мышцы в растворе проциона оранжевого после изометрического или эксцентрического сокращения. Процион оранжевый представляет собой флуоресцентный краситель, который поглощается мышечными волокнами с

15 поврежденными мембранами. Затем, используя гистологические методы, можно количественно определить число или долю волокон, дающих положительный результат на краситель. Если величина уменьшения силы в исследовании и/или доли волокон, дающих положительный результат на краситель, может быть по меньшей мере на 20% меньше таковой для уменьшения силы в контроле и/или контрольного захвата

20 красителя, то тестируемое соединение может быть отобрано в качестве соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III').

Используя серию изометрических или эксцентрических сокращений, можно измерить силу, производимую мышцей. Изменение в силе, производимой мышцей до и после серии изометрических или эксцентрических сокращений, может быть рассчитано

25 как уменьшение силы в исследовании. Такие расчеты могут быть выполнены в сравнении с изменением в силе, производимой сокращением мышц от первого импульса до последнего импульса в контрольном образце без обработки тестируемым соединением (уменьшением силы в контроле). Уменьшение силы можно использовать в качестве косвенного показателя мышечного повреждения, и тестируемое соединение

30 либо соединение-ингибитор или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') могут быть отобраны в том случае, когда величина уменьшения силы в исследовании по меньшей мере на 20% меньше такой для уменьшения силы в контроле.

### Фармацевтические композиции

Можно считать, что композиции и способы, описанные в настоящей заявке, пригодны в качестве фармацевтических композиций для введения субъекту, нуждающемуся в этом. Фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), описанные в данной заявке, и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент и/или загуститель.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), могут быть приготовлены с использованием одного или более чем одного физиологически приемлемого носителя, содержащего эксципиенты и вспомогательные вещества. Композиция может быть модифицирована в зависимости от выбранного пути введения. Фармацевтические композиции, содержащие соединение, соль или конъюгат, могут быть приготовлены, например, путем лиофилизации соединения, соли или конъюгата, смешивания, растворения, эмульгирования, инкапсулирования или захвата конъюгата. Фармацевтические композиции также могут включать в себя соединения, соли или конъюгаты в форме свободного основания или в фармацевтически приемлемой солевой форме.

Способы приготовления композиции на основе соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') могут включать приготовление композиций на основе любого из соединений, солей или конъюгатов с одним или несколькими инертными фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями с образованием твердой, полутвердой или жидкой композиции. Твердые композиции могут включать, например, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы и капсулы и, согласно некоторым аспектам, твердые композиции дополнительно содержат нетоксичные вспомогательные вещества, например, увлажняющие или эмульгирующие агенты, поддерживающие pH агенты и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Альтернативно, соединения, соли или конъюгаты могут быть лиофилизованы или быть в порошковой форме для повторного разведения подходящим разбавителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), могут содержать по меньшей мере один активный ингредиент (например, соединение, соль или конъюгат и другие агенты). Активные ингредиенты могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, методами коацервации или посредством межфазной полимеризации (например, в микрокапсулы на основе гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы на основе поли(метилметакрилата), соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии.

Композиции и лекарственные формы могут быть подвергнуты стерилизации. Стерилизация может быть осуществлена путем фильтрования через стерилизующие фильтры.

Композиции, содержащие соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), могут быть приготовлены для введения в виде инъекции. Неограничивающие примеры композиций для инъекций могут включать стерильные суспензию, раствор или эмульсию в масляных или водных разбавителях. Подходящие масляные разбавители могут включать, но не ограничиваются этим, липофильные растворители или разбавители, такие как нелетучие жидкие масла или синтетические сложные эфиры жирных кислот или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии. Суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы. Инъекционные формы могут быть приготовлены для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Альтернативно, композиции могут быть лиофилизированы или быть в порошковой форме для повторного разведения подходящим разбавителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В случае парентерального введения, на основе соединения или соли формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') может быть приготовлена инъекционная форма в стандартной лекарственной дозировке (например, раствор, суспензия, эмульсия) вместе с фармацевтически приемлемым, пригодным для парентерального введения разбавителем. Такие разбавители по своей природе могут быть нетоксичными и не оказывать терапевтического действия. В качестве разбавителей можно использовать воду, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5%-ный раствор сывороточного альбумина человека. Также можно

использовать неводные разбавители, такие как нелетучие масла и этилолеат. В качестве носителей можно использовать липосомы. Разбавитель может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как вещества, которые улучшают изотоничность и химическую стабильность (например, буферы и консерванты).

В одном из воплощений изобретение относится к способам и композициям формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), приготовленным для пероральной доставки субъекту в случае необходимости. В одном из воплощений композицию готовят с возможностью доставки субъекту одного или более чем одного фармацевтически активного агента через слизистую оболочку полости рта или пищевода. В другом воплощении композицию готовят с возможностью доставки субъекту одного или более чем одного фармацевтически активного агента через слизистую оболочку желудка и/или кишечника.

В одном из воплощений предложены композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') в лекарственных формах с модифицированным высвобождением. Наполнители, подходящие для форм с модифицированным высвобождением, включают, но не ограничиваются этим, устройства с гидрофильной или гидрофобной матрицей, водорастворимые покрытия, состоящие из отдельных слоев, энтеросолюбильные покрытия, осмотические устройства, многокомпонентные средства и их комбинации. Кроме того, композиции могут содержать нерегулирующие высвобождение эксципиенты.

В другом воплощении предложены композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') в виде лекарственных форм с энтеросолюбильным покрытием. Эти лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием также могут содержать нерегулирующие высвобождение эксципиенты. В одном из воплощений композиции представлены в форме гранул с энтеросолюбильным покрытием, в виде капсул с регулируемым высвобождением для перорального введения. Такие композиции могут дополнительно содержать целлюлозу, динатрия гидрофосфат, гидроксипропилцеллюлозу, пиридазин, лактозу, маннит или лаурилсульфат натрия. В другом воплощении композиции представлены в форме шариков с энтеросолюбильным покрытием, в виде капсул с регулируемым высвобождением для перорального введения. Такие композиции могут дополнительно содержать моностеарат глицерина

40-50, гидроксипропилцеллюлозу, пиридазин, стеарат магния, сополимер метакриловой кислоты, тип С, полисорбат 80, сахарные сферы, тальк или триэтилцитрат.

В другом воплощении композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') представляют собой имеющие энтеросолюбильное покрытие таблетки с регулируемым высвобождением для перорального введения. Такие композиции также могут содержать карнаубский воск, кросповидон, диацетилированные моноглицериды, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, фталат пиридазина, стеарат магния, маннит, гидроксид натрия, стеарилфумарат натрия, тальк, диоксид титана или желтый оксид трехвалентного железа.

Также могут быть приготовлены препараты с длительным высвобождением, содержащие соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'). Примеры препаратов с длительным высвобождением могут включать полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, которые могут содержать соединение, соль или конъюгат, и эти матрицы могут быть в виде изделий с определенной формой (например, пленок или микрокапсул). Примеры матриц для длительного высвобождения могут включать сложные полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и  $\gamma$ -этил-L-глутамата, неразлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPO™ (т.е. инъеклируемые микросферы, составленные из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), могут быть приготовлены, для хранения, путем смешивания соединения, соли или конъюгата с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом и/или стабилизатором. Эта композиция может представлять собой лиофилизированную композицию или водный раствор. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут быть нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут включать буферы, например на основе фосфата, цитрата и других органических кислот; антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты; полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин или желатин; гидрофильные полимеры; аминокислоты; моносахариды, дисахариды и другие

углеводы, в том числе глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как ион натрия; комплексы с металлами; и/или неионные поверхностно-активные вещества или  
5 полиэтиленгликоль.

В другом воплощении композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') могут дополнительно содержать стеарат кальция, кросповидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, оксид железа, маннит, сополимер метакриловой кислоты, полисорбат 80, повидон, пропиленгликоль, карбонат натрия, лаурилсульфат  
10 натрия, диоксид титана и триэтилцитрат.

В другом воплощении предложены композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') в шипучих лекарственных формах. Эти шипучие лекарственные формы также могут содержать не регулирующие высвобождение  
15 эксципиенты.

В другом воплощении предложены композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') в лекарственной форме, имеющей по меньшей мере один компонент, который может способствовать немедленному высвобождению активного агента, и по меньшей мере один компонент, который может способствовать регулируемому высвобождению активного агента. В следующем воплощении  
20 лекарственная форма может обеспечивать прерывистое высвобождение соединения посредством по меньшей мере двух последовательных импульсных высвобождений, разделенных во времени интервалом от 0,1 до 24 часов включительно. Такие композиции могут содержать один или несколько регулирующих высвобождение и не регулирующих высвобождение эксципиентов, таких как эксципиенты, подходящие для  
25 разрушаемой полупроницаемой мембраны и в качестве набухаемых веществ.

В другом воплощении предложены композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') в лекарственной форме для перорального введения субъекту, которые содержат один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель, заключенные в промежуточный реакционный слой,  
30 содержащий устойчивый к желудочному соку полимерный многослойный материал, частично нейтрализованный щелочью и обладающий способностью к катионному обмену, и устойчивый к желудочному соку наружный слой.

В некоторых воплощениях композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III'), предложенные в данном изобретении, могут быть представлены в однократных лекарственных формах или многократных лекарственных формах. Однократные лекарственные формы, как использовано в данном описании, означают физически дискретные единицы, подходящие для введения человеку или не являющемуся человеком животному и упакованные по отдельности. Каждая однократная доза может содержать заранее заданное количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с необходимыми фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Примеры однократных лекарственных форм включают, но не ограничиваются этим, ампулы, шприцы и отдельно упакованные таблетки и капсулы. В некоторых воплощениях однократные лекарственные формы можно вводить дробными или кратными им количествами. Многократная лекарственная форма представляет собой множество идентичных однократных лекарственных форм, упакованных в единый контейнер, которые можно вводить раздельно в однократной лекарственной форме. Примеры многократных лекарственных форм включают, но не ограничиваются этим, флаконы, бутылки для таблеток или капсул либо бутылки вместимостью в пинтах или галлонах. В другом воплощении многократные лекарственные формы содержат другие фармацевтически активные агенты.

В некоторых воплощениях композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) или (III') также могут быть приготовлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включая лекарственные формы с незамедлительным, задержанным, продленным, пролонгированным, длительным, импульсным, регулируемым, продленным, ускоренным и быстрым, целенаправленным, программируемым высвобождением и с удерживанием в желудке. Эти лекарственные формы могут быть приготовлены согласно известным способам и методам (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126, которые включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте).

### **Комбинированные терапии**

В данное описание также включены комбинированные терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного агента, как

часть конкретной схемы лечения, предназначенной для достижения благоприятного эффекта в результате совместного действия этих терапевтических агентов. Благоприятный эффект такой комбинации включает, но не ограничивается этим, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, возникающее в результате комбинирования терапевтических агентов. В типичном случае введение этих терапевтических агентов в комбинации осуществляют в течение определенного периода времени (обычно в течение нескольких часов, дней, недель, месяцев или лет в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что при комбинированной терапии введение нескольких терапевтических агентов выполняют последовательно один за другим, то есть, когда каждый терапевтический агент вводят в разные моменты времени, а также введение этих терапевтических агентов или по меньшей мере двух из таких терапевтических агентов выполняют практически одновременно.

Практически одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одного препарата или композиции (например, таблетки или капсулы с фиксированным содержанием каждого терапевтического агента) или в виде нескольких отдельных препаратов (например, капсул) для каждого из терапевтических агентов. Выбор последовательного или практически одновременного введения каждого терапевтического агента зависит от любого подходящего пути, включая, но не ограничиваясь этим, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и непосредственное всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты вводят одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент из выбранной комбинации вводят внутривенной инъекцией, в то время как другие терапевтические агенты комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты вводят перорально или все терапевтические агенты вводят внутривенной инъекцией.

Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Очевидно, что если компоненты находятся в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе, то следовательно их вводят одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты находятся в разных фармацевтических носителях, как в случае традиционных пероральных лекарственных форм, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

В некоторых воплощениях соединение или соль по изобретению можно вводить в комбинации с пероральным кортикостероидом. В некоторых воплощениях

соединение или соль по изобретению вводят в комбинации с дефлазакортом. В некоторых воплощениях соединение или соль по изобретению вводят в комбинации с преднизолоном. В некоторых воплощениях соединение или соль по изобретению вводят в комбинации с антисмысловым морфолино-олигомером. В некоторых воплощениях  
 5 соединение или соль по изобретению вводят в комбинации с терапией по методике «пропуска экзонов». В некоторых воплощениях дополнительный терапевтический агент представляет собой этеплирсен или аталурен.

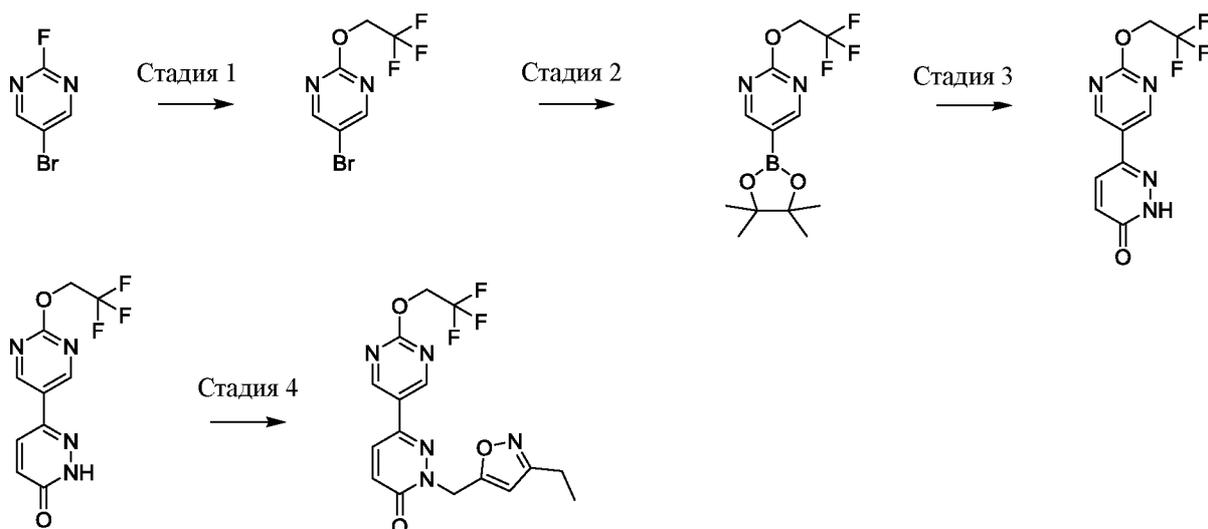
В некоторых воплощениях соединение или соль по изобретению используют в комбинации с генной терапией. В некоторых воплощениях соединение или соль по  
 10 изобретению используют в комбинации с аденоассоциированным вирусом (AAV), содержащим гены, кодирующие белки, применяемые в заместительной терапии, например, дистрофин или его укороченную версию, например, микродистрофин. В некоторых воплощениях, соединение или соль по изобретению вводят в комбинации с ваворолоном.

## 15           **ПРИМЕРЫ**

Теперь, описанное в целом изобретение будет более просто понять посредством ссылки на следующие далее примеры, которые включены главным образом в целях иллюстрации определенных аспектов и воплощений настоящего изобретения и не предназначены для ограничения каким-либо образом данного изобретения.

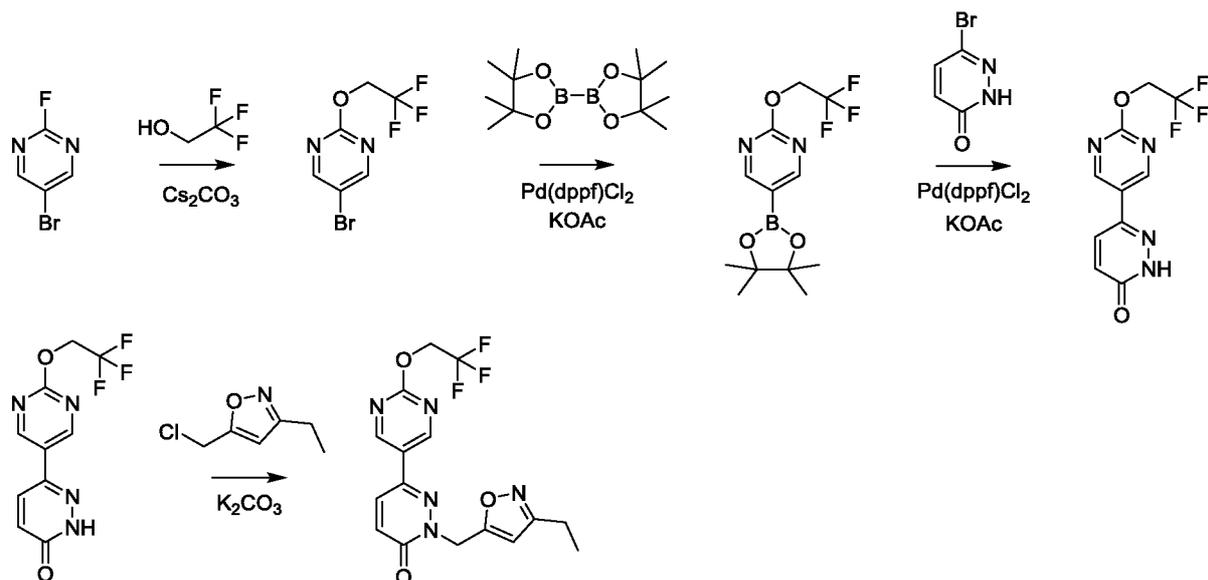
20           Следующие далее схемы синтеза приведены в целях иллюстрации, без ограничения. Приведенные ниже примеры иллюстрируют различные способы получения соединений, описанных в данной заявке. Очевидно, что специалист в данной области техники может быть способен получить эти соединения с использованием аналогичных способов или путем сочетания других способов, известных специалисту в  
 25 данной области техники. Также понятно, что специалист в данной области техники сможет получить соединения по изобретению аналогично тому, как описано ниже, с использованием соответствующих исходных веществ и, при необходимости, с применением модификации пути синтеза. В общем случае исходные вещества и реагенты могут быть получены от коммерческих поставщиков, или синтезированы  
 30 согласно источникам, известным специалистам в данной области техники, или получены так, как описано в данной заявке.

**Пример 1. Общая схема: синтез 2-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (соединения 36)**



**Пример 2. Типичная схема: синтез 2-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (соединения 36)**

5



Стадия 1: замещение пиридина, пириимидина или фенильных групп

Бромфторпириимидин объединяли со спиртом (например, 2,2,2-трифторэтанолом), карбонатом цезия и непротонным растворителем (например, диметилформамидом (DMF)). Смесь осторожно нагревали, при необходимости увеличения скорости замещения фтора. После выделения основного продукта получали соответствующие 2-замещенные пириимидины.

Стадии 2 и 3: кросс-сочетание групп в пиридине, пириимидине или фенильных групп с пириидинонами

После проведения реакции Сузуки по атому брома в положении С-4 с использованием палладиевого катализатора (например, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)) и слабого основания (например, ацетата калия) в смеси диоксан/вода получали биарильные ядра (cores) с хорошим

5

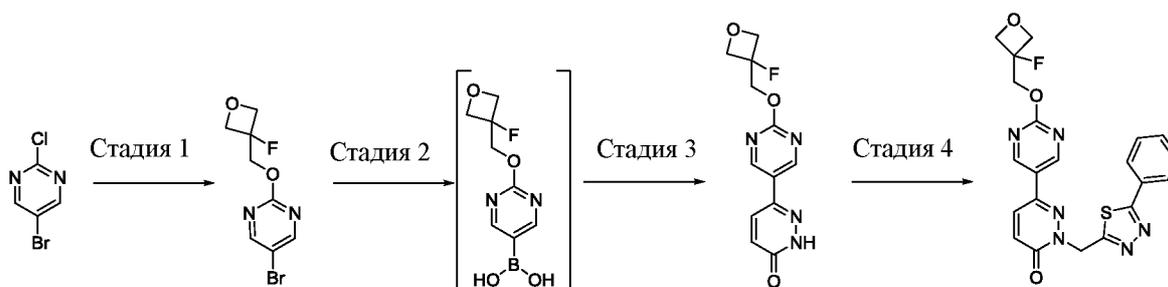
#### Стадия 4: алкилирование соединений

Проводили прямое алкилирование по атому азота, используя широкий набор гетероарилметилбромидов или гетероарилметилхлоридов (например, 5-(хлорметил)-3-этилизоксазол) и неорганическое основание в полярных апротонных растворителях (например, DMF). Альтернативно, атом азота в пиридиноне можно функционализировать с использованием методологии Мицунобу. Для этого необходимо наличие гидроксиметилгетероарильного соединения, трифенилфосфина и карбодиимидного реагента (например, DEAD (диэтилазодикарбоксилат)). Обе альтернативы использовали для получения желаемых продуктов в зависимости от

10

15

#### **Пример 3: 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он (соединение 36)**



20

#### Стадия 1: 5-бром-2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин

Следуя стадии 1 из примера 2, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (160 мг; 58,8%). LC/MS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) (ESI (электрораспылительная ионизация)): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

25

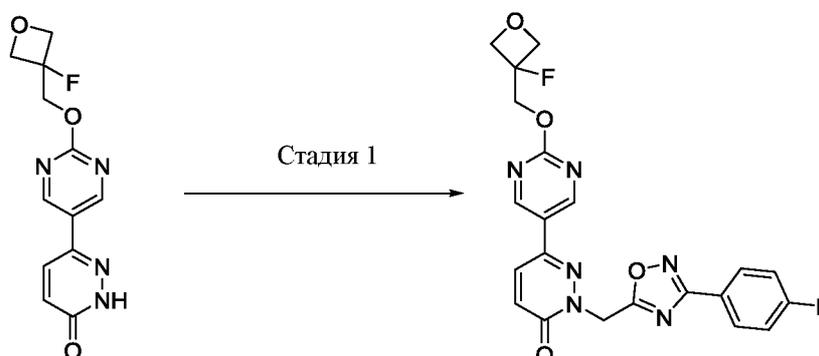
#### Стадия 2/3: 6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

Следуя стадии 2 из примера 2, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (500 мг; 32,8%). LC/MS (ESI): 279 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К перемешиваемому раствору 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (100 мг; 0,36 ммоль) и (5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанола (69,0 мг; 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (1,5 мл) добавляли трифенилфосфин (PPh<sub>3</sub>) (188 мг; 0,72 ммоль) и DEAD (94,0 мг; 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (24 мг; 14,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (DMSO-d<sub>6</sub> (дейтерированный диметилсульфоксид), 300 МГц): δ 9.14 (s, 2H), 8.20 (d, J<sub>1</sub> = 9,6 Гц, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.26 (d, d, J<sub>1</sub> = 9,9 Гц, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.88-4.71 (m, 6H); LC/MS (ESI): 453 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 4: 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-[[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он (соединение 90)**



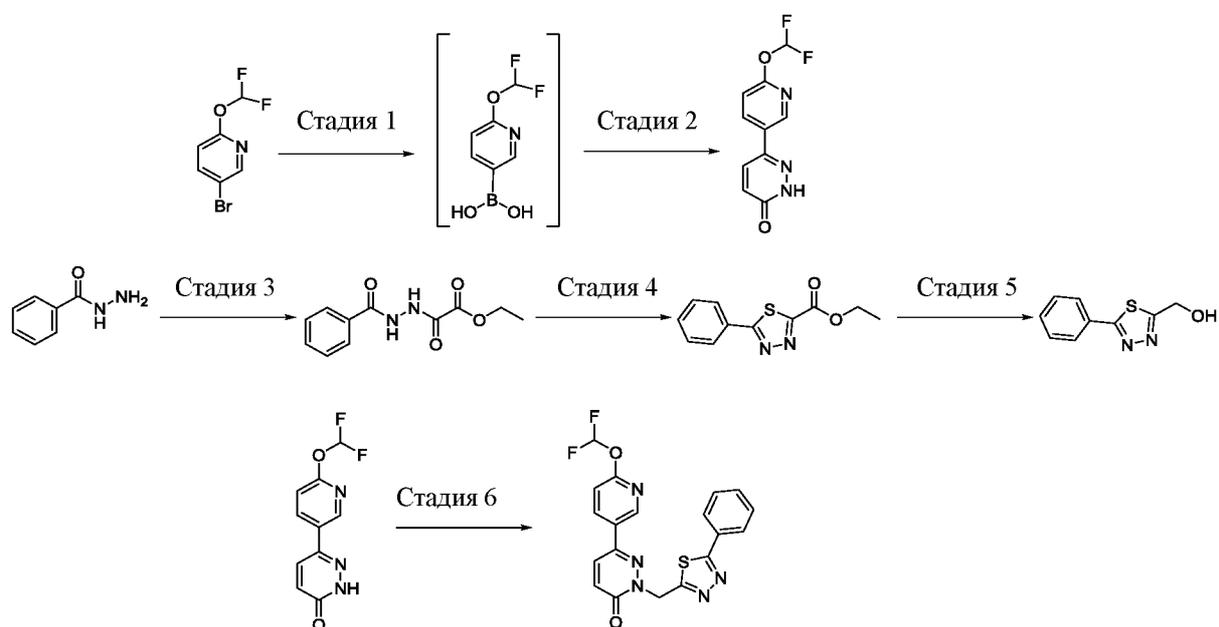
Стадия 1: 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-[[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К раствору 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (100 мг; 0,036 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (351 мг; 0,11 ммоль) и 5-(хлорметил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (76,4 мг; 0,036 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (10 мг; 6,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 9.13 (s, 2H), 8.17-8.05 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 3H), 5.80 (s, 2H), 5.03-4.75 (m, 6H); LC/MS (ESI): 456 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенное далее соединение синтезировали, как в примере 4.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/МС
91		6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 9.13 (s, 2H), 8.24 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.88-4.71 (m, 6H); LC/MS (ESI): 437 [M+H] $^+$

**Пример 5: 6-(6-(диформетокси)пиридази-3-ил)-2-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 22)**



5 Стадии 1/2: 6-(6-(диформетокси)пиридази-3-ил)пиридазин-3(2H)-он

Следуя стадиям 1 и 2 из примера 2, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3,5 г; 72,1%). LC/MS (ESI): 240 [M+H] $^+$ .

Стадия 3: этил 2-(2-бензоилгидразинил)-2-оксоацетат

К раствору бензогидрида (1,00 г; 7,35 ммоль) в дихлорметане (DCM; 5,0 мл) добавляли этил оксалохлоридат (1,00 г; 7,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (Flash, 40 г, 30-80% EA:PE (этилацетат:петролейный эфир)), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,5 г; 28,8%). LC/MS (ESI): 237 [M+H] $^+$ .

15 Стадия 4: этил 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат

Смесь этил 2-(2-бензоилгидразинил)-2-оксоацетата (480 мг; 2,03 ммоль), реагента Лавессона (1,49 г; 4,06 ммоль) в толуоле (5,0 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (Flash, 40 г; 20-50% EA:PE), получая  
5 указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (390 мг; 81,9%). LC/MS (ESI): 235 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: (5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанол

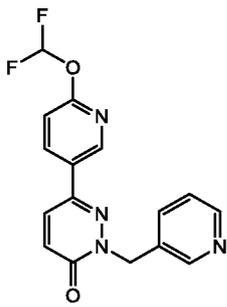
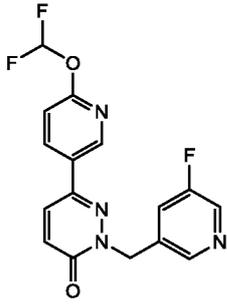
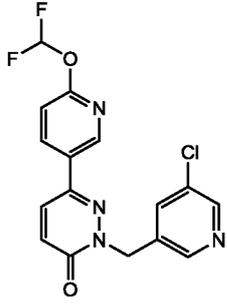
К раствору этил 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (440 мг; 1,888 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (142 мг; 3,76 ммоль). Полученный раствор  
10 перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (Flash, 40 г; 50-80% EA:PE), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (300 мг; 83,1%). LC/MS (ESI): 193 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6: 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он  
15

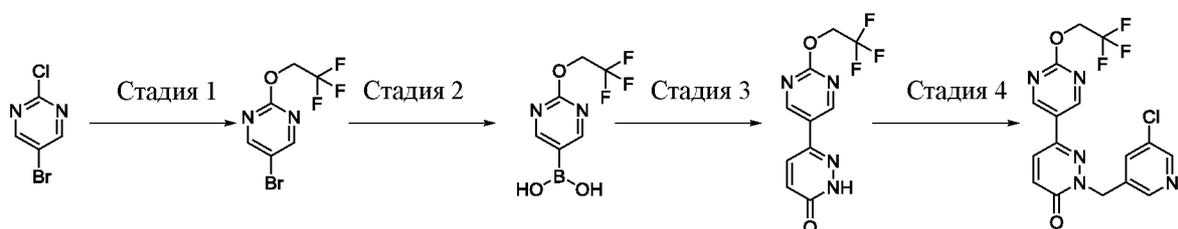
Следуя стадии 4 из примера 8, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (38,8 мг; 22,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8.81 (d, J<sub>1</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.42 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Гц, J<sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.21 (d, J<sub>1</sub> = 10,0 Гц, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.79 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.83 (s, 2H);  
20 LC/MS (ESI): 414 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 5 (используя реакцию Мицунобу или замещение).

№ соединения	Структура	Название	ЯМР/MS
17		6-(6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)-2-((5-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 МГц): δ 8.81 (d, J <sub>1</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.42 (dd, J <sub>1</sub> = 8,7 Гц, J <sub>2</sub> = 2,7 Гц, 1H), 8.20 (d, J <sub>1</sub> = 9,9 Гц, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.78 (t, J = 72,6 Гц, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.82 (s, 2H); LC/MS (ESI): 432 [M+H] <sup>+</sup>

10		6-(6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)-2-(пиридазин-3-илметил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 8.78 (d, $J_1 = 2,1$ Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8.40 (dd, $J_1 = 8,7$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J_1 = 9,6$ Гц, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.77 (t, $J = 72,3$ Гц, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.38 (s, 2H); LC/MS (ESI): 331 [M+H] $^+$
9		6-(6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 8.79 (d, $J_1 = 2,1$ Гц, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.40 (dd, $J_1 = 8,7$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J_1 = 9,9$ Гц, 1H), 7.78 (t, $J = 72,3$ Гц, 1H), 7.77-7.33 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 5.42 (s, 2H); LC/MS (ESI): 349 [M+H] $^+$
2		2-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 8.78 (s, 1H), 8.61-8.59 (s, 2H), 8.40 (dd, $J_1 = 8,7$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J_1 = 9,9$ Гц, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.77 (t, $J = 72,6$ Гц, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 2H); LC/MS (ESI): 365 [M+H] $^+$

**Пример 6: 2-[(4-хлорфенил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]-2,3-дигидропиридазин-3-он (соединение 1)**



5 Стадия 1: 5-бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин

К смеси 5-бром-2-хлорпиримидина (10 г; 0,021 моль; 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-ол (6,21 г; 0,025 моль; 1,20 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (25,27г; 0,062 моль; 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл x3).

Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляли в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (Flash, 300 г; 0-40% EtOAc:циклогексан) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (10,0 г; 94,08%). LC/MS (ESI): 257  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5            Стадия 2: [2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)бороновая кислота

К смеси 5-бром-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидина (5,0 г; 19,45 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (7,41 г; 29,18 ммоль; 1,5 экв.), KOAc (5,73 г; 58,36 ммоль; 3,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); 1,42 г; 1,94 ммоль; 0,1 экв.). Колбу продували и содержимое поддерживали в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при  $80^\circ\text{C}$  и завершение реакции подтверждали с использованием LCMS. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без обработки.

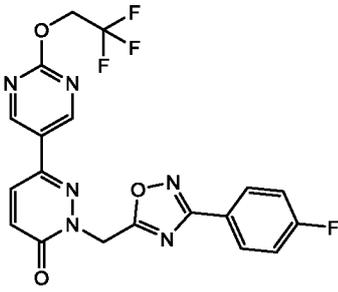
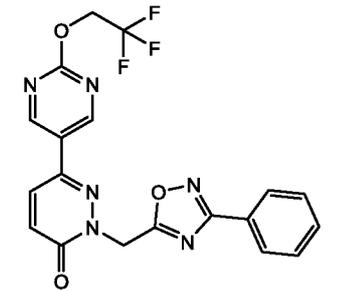
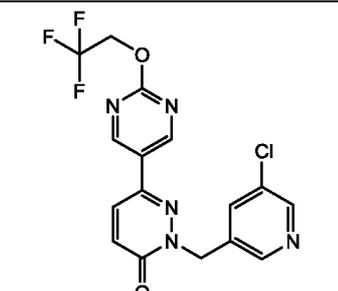
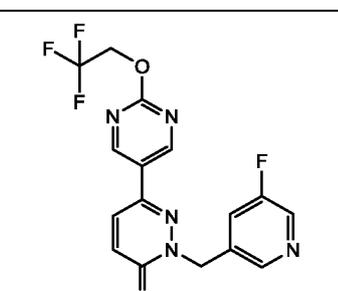
15            Стадия 3: 6-[2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К смеси [2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (4,2 г; 18,93 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли 6-бром-2,3-дигидропиридазин-3-он (3,31 г; 18,916 ммоль; 1,00 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,69 г; 0,943 ммоль; 0,05 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,92 г; 28,387 ммоль; 1,5 экв.) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл). Колбу продували и содержимое поддерживали в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $90^\circ\text{C}$ . Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл x3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляли в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (Flash, 300 г; 50-25 100% EtOAc:циклогексан) получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (3,0 г; 58,24%). LC/MS (ESI): 273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

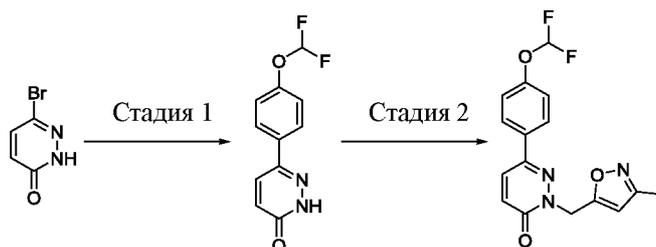
Стадия 4: 2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К смеси 6-[2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)]-2,3-дигидропиридазин-3-она (1,0 г; 3,67 ммоль; 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 3-(бромметил)-5-хлорпиридин (0,82 г; 0,004 ммоль; 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,39 г; 0,007 ммоль; 2,0 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре.

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 6.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/МС
88		2-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.15 (s, 2H), 8.13 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 5.03 (q, J = 8,7 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 449 [M+H] $^+$
89		2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.16 (s, 2H), 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.03 (q, J = 8,4 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 432 [M+H] $^+$
1		2-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.18 (s, 2H), 8.61 (dd, J = 8,7; 1,5 Гц, 2H), 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 398 [M+H] $^+$
6		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.18 (s, 2H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 382 [M+H] $^+$

**Пример 7: 6-[4-(диформетокси)фенил]-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он (соединение 204)**



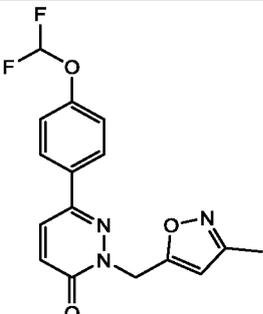
Стадия 1: 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К смеси 6-бром-2,3-дигидропиридазин-3-она (1,69 г; 9,67 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли [4-(дифторметокси)фенил]бороновую кислоту (2,0 г; 10,64 ммоль; 1,1 экв.),  $K_2CO_3$  (4,0 г; 29,0 ммоль; 3,0 экв.),  $Pd(dppf)Cl_2$  (707,51 мг; 0,97 ммоль; 0,1 экв.) и  $H_2O$  (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при  $90^\circ C$  в атмосфере аргона. Раствор разбавляли водой и экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл x3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $Na_2SO_4$  и растворитель удаляли в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (Flash, 300 г; 50-90%  $EtOAc$ :циклогексан) получали указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества (1,55 г; 67,30%). LC/MS (ESI): 239  $[M+H]^+$ .

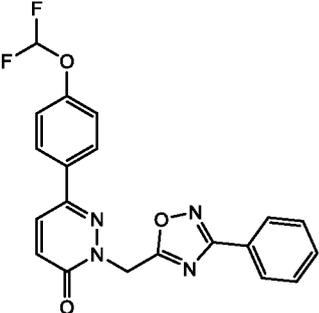
Стадия 2: 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

К смеси 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (100 мг; 0,42 ммоль; 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазол (81,28 мг; 0,462 ммоль; 1,1 экв.) и  $CS_2CO_3$  (411,63 мг; 1,259 ммоль; 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Раствор разбавляли водой и экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $Na_2SO_4$  и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC, получая белое твердое вещество (76 мг; 54,31%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.11 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7.52-7.12 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); LC/MS (ESI): 334  $[M+H]^+$ .

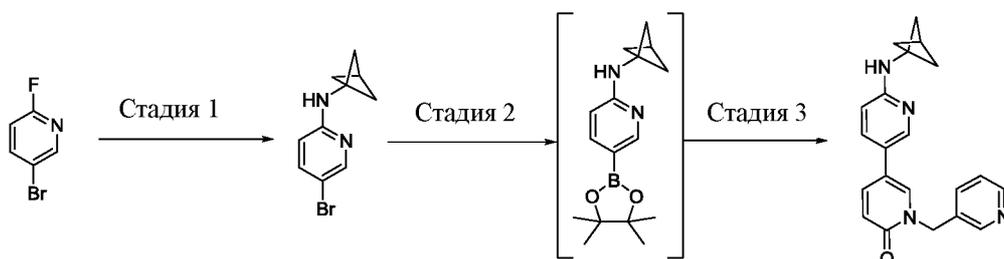
Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 7.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/MS
204		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$ ): $\delta$ 8.11 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7.52-7.12 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); LC/MS (ESI): 334 $[M+H]^+$

205		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((4-метилтиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.14-7.95 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LC/MS (ESI): 350 [M+H] <sup>+</sup>
206		2-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H); LC/MS (ESI): 360 [M+H] <sup>+</sup>
203		2-(бензо[d]оксазол-2-илметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 6H), 5.69 (s, 2H); LC/MS (ESI): 370 [M+H] <sup>+</sup>
208		2-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H); LC/MS (ESI): 361 [M+H] <sup>+</sup>
210		2-((4-циклопропилтиазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.60-7.05 (m, 5H), 5.55 (s, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 0.91-0.76 (m, 4H); LC/MS (ESI): 376 [M+H] <sup>+</sup>

202		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.20 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 7,6 Гц, 4H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46-7.16 (m, 4H), 5.79 (s, 3H); LC/MS (ESI): 397 [M+H] <sup>+</sup>
-----	---	---	---

**Пример 8: 6'-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-1-(пиридази-3-илметил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он (соединение 71)**



5 Стадия 1: N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-бромпиридин-2-амин

Смесь 5-бром-2-фторпиридина (200 мг; 1,136 ммоль), бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (141,72 мг; 1,705 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,11 г; 3,409 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате получали  
10 указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (110 мг; 40,48%). MS *m/z*: 239 [M+H]<sup>+</sup>.

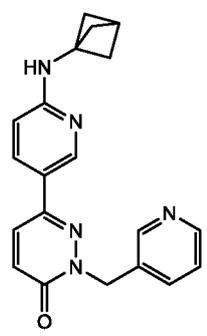
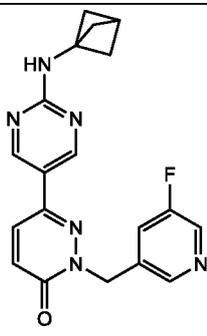
Стадия 2: N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридази-2-амин

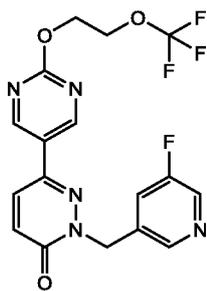
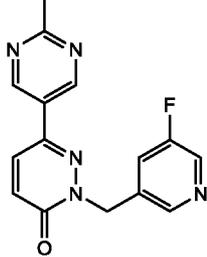
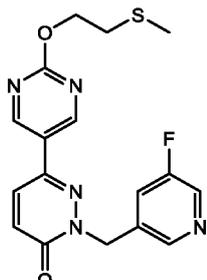
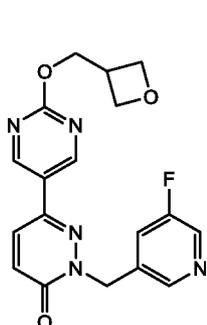
К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-бромпиридин-2-амина (110 мг; 0,46  
15 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (1,1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (175 мг; 0,69 ммоль; 1,5 экв.), KOAc (135 мг; 1,38 ммоль; 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 мг; 0,05 ммоль; 0,1 экв.). Колбу продували и содержимое поддерживали в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C и завершение реакции подтверждали с  
20 использованием LCMS. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без обработки.

Стадия 3: 2-[3-[6-([бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино]пиридази-3-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-1-ил]-N-этилацетамид

К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридази-2-амина (131 мг; 0,46 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (1,1 мл) добавляли 6-бром-2-(пиридази-3-илметил)пиридазин-3(2H)-он (122 мг; 0,46 ммоль; 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23 мг; 0,03 ммоль; 0,05 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 мг; 0,69 ммоль; 1,5 экв.) и H<sub>2</sub>O (0,1 мл). Колбу продували и содержимое поддерживали в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляли в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (Flash, 300 г; 50-100% EtOAc:циклогексан) получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенно-фазовой HPLC (RP-HPLC), получая белое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8.54 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8.10 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.88 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Гц, J<sub>2</sub> = 2,4 Гц 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt (время удерживания) = 0,848 мин; MS m/z: 340 [M+H]<sup>+</sup>.

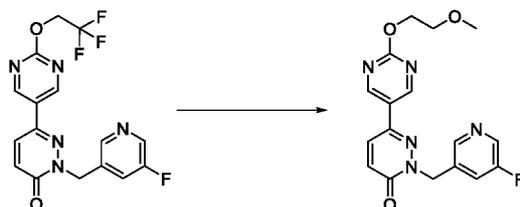
Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 8.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/MS
71		6-(6-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиридази-3-ил)-2-(пиридази-3-илметил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.18 (s, 6H); LC/MS Rt = 0,732 мин; MS m/z: 346 [M+H] <sup>+</sup>
64		6-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.81 (s, 2H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.09 (s, 6H); LC/MS Rt = 1,556 мин; MS m/z: 365 [M+H] <sup>+</sup>

97		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметокси)этокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.12 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (t, J = 3,9 Гц, 2H), 4.52-4.43 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,677 мин; MS m/z: 412 [M+H] <sup>+</sup>
351		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.17 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.68 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,082 мин; MS m/z: 298 [M+H] <sup>+</sup>
102		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(метилтио)этокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.98-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2.90 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,424 мин; MS m/z: 374 [M+H] <sup>+</sup>
103		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(оксетан-3-илметокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (dt, J = 9,4; 2,3 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.72 (dd, J = 7,8; 6,1 Гц, 2H), 4.60 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3.49-3.39 (m, 1H); LC/MS Rt = 1,021 мин; MS m/z: 370,3 [M+H] <sup>+</sup>

104		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(неопентилокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.08 (s, 2H), 8.57-8.50 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.02 (s, 9H); LC/MS Rt = 1,721 мин; MS m/z: 370 [M+H] $^+$
121		6-(2-(2-фтор-2-метилпропокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 3,0$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47, 4.40 (d, $J = 41,4$ Гц, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,985 мин; MS m/z: 374 [M+H] $^+$

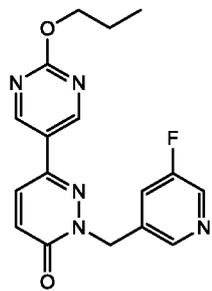
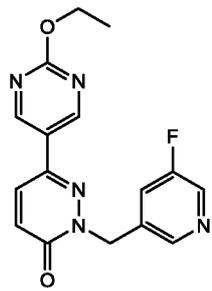
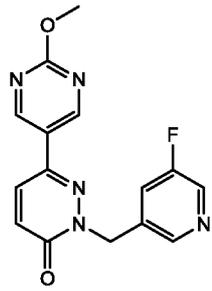
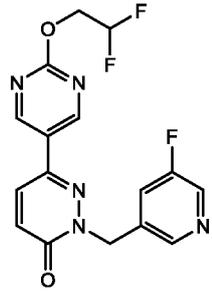
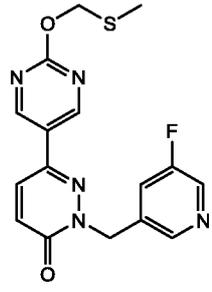
**Пример 9: 2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 70)**

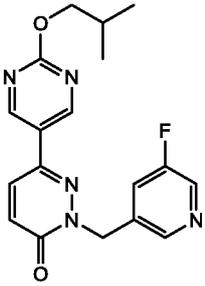
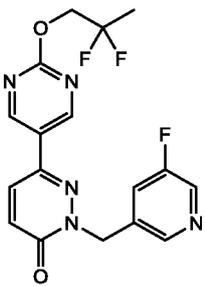
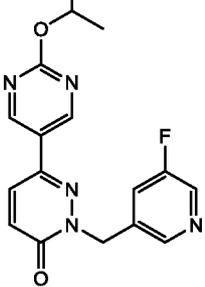
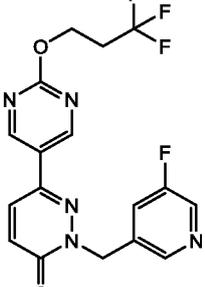
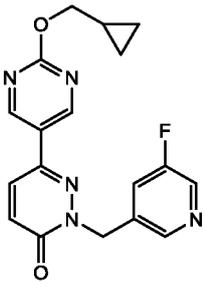


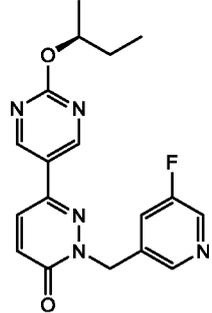
**5 Стадия 1: 2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он**

К перемешиваемой смеси 2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (100,00 мг; 0,272 ммоль; 1,00 экв.) в 2-метоксиэтаноле (1 мл) порциями добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (112,89 мг; 0,817 ммоль; 3 экв.), раствор перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (120 мг) очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (35 мг; 35,97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.10 (s, 2H), 8.54 (d,  $J = 2,4$  Гц, 2H), 8.12 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). LC/MS: Rt = 0,810 мин; MS m/z: 358 [M+H] $^+$ .

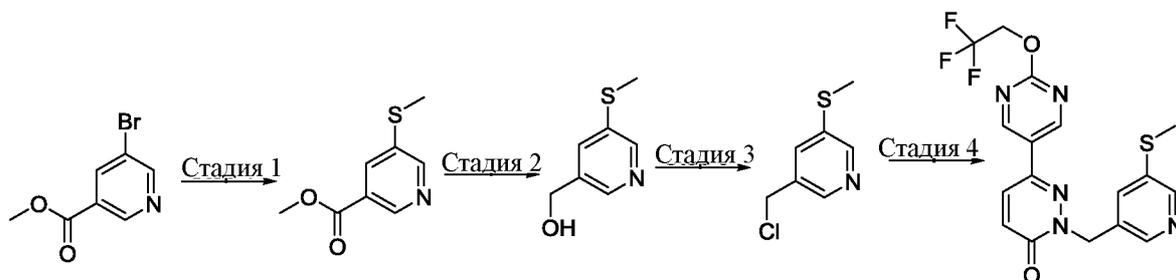
Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 9.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/МС
67		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-пропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS m/z: 328 [M+H] $^+$
68		6-(2-этоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.09 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8.11 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 6,9$ , 7,2 Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H); LC/MS Rt = 0,850 мин; MS m/z: 328 [M+H] $^+$
69		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.05 (s, 2H), 8.49 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 8.05 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); LC/MS Rt = 2,684 мин; MS m/z: 314 [M+H] $^+$
106		6-(2-(2,2-дифторэтоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 9.15 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8.14 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6.45 (t, $J = 3,2$ Гц, 0H), 5.41 (s, 2H), 4.70 (td, $J = 15,2$ ; 3,6 Гц, 2H); LC/MS Rt = 1,228 мин; MS m/z: 364 [M+H] $^+$
108		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-((метилтио)метокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); LC/MS Rt = 5,971 мин; MS m/z: 360 [M+H] $^+$

110		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.16 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6,6 Гц, 6H); LC/MS Rt = 1,317 мин; MS m/z: 356 [M+H] <sup>+</sup>
113		6-(2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ 9.15 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.69 (t, J = 13,2 Гц, 2H), 1.83-1.70 (t, J = 19,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,271 мин; MS m/z: 378 [M+H] <sup>+</sup>
115		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ 9.08 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,318 мин; MS m/z: 342 [M+H] <sup>+</sup>
117		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.13 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,315 мин; MS m/z: 396 [M+H] <sup>+</sup>
119		6-(2-(циклопропилметокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.64-0.52 (m, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,280 мин; MS m/z:

			354 [M+H] <sup>+</sup>
120		(S)-6-(2-( <i>втор</i> -бутоксипиридин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15-5.07 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,674 мин; MS m/z: 356 [M+H] <sup>+</sup>

**Пример 10: 2-((5-(метилтио)пиридази-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 111)**



5 Стадия 1: метил 5-(метилтио)никотинат

Раствор/смесь метил 5-бромпиридин-3-карбоксилата (216,00 мг; 1,000 ммоль; 1,00 экв.) и тиометилата натрия (70,08 мг; 1,000 ммоль; 1,00 экв.) в DMF перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

10 Реакцию гасили водой при 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью PE/EtOAc, получая метил 5-(метилтио)никотинат (150 мг; 81,88%) в виде твердого вещества.

15 Стадия 2: (5-(метилтио)пиридази-3-ил)метанол

В атмосфере N<sub>2</sub> к раствору метил 5-(метилтио)никотината (150 мг; 0,82 ммоль) в THF (3 мл) добавляли алюмогидрид лития (LAH; 63 мг; 1,64 ммоль) в виде нескольких порций при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Затем реакцию гасили, добавляя 4 мл воды, и к смеси добавляли 10 мл EA. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением

20

остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (100 мг; 78,7%).

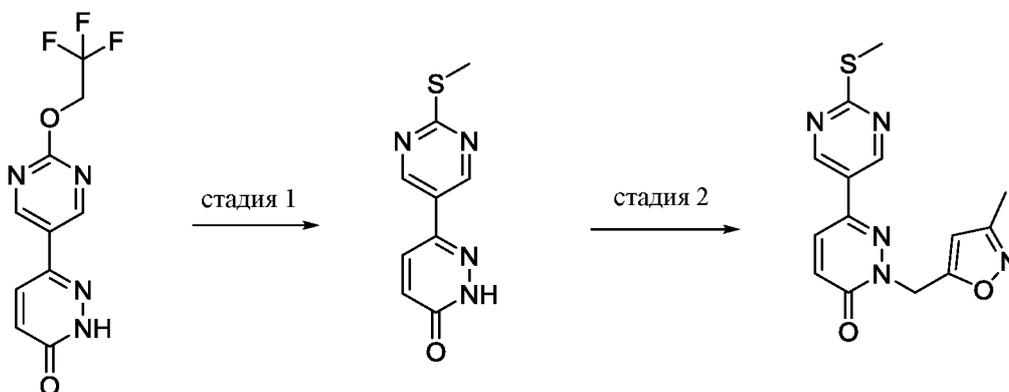
Стадия 3: 3-(хлорметил)-5-(метилтио)пиридин

5 Раствор (5-(метилтио)пиридази-3-ил)метанола (100 мг; 0,64 ммоль) и  $\text{SOCl}_2$  (152 мг; 1,29 ммоль; 2,00 экв.) в DCM перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Желаемый продукт смогли зарегистрировать с использованием LCMS. Смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 Стадия 4: 2-((5-(метилтио)пиридази-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

К перемешиваемому раствору 6-[2-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиримидин-5-ил]-2,3-дигидро-пиридазин-3-она (174 мг; 0,64 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-(метилтио)пиридина (111 мг; 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) порциями добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (177 мг; 1,28 ммоль; 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и водой. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После проведения фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (45 мг; 17,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9.14 (s, 2H), 8.41 (dd,  $J = 12,9; 2,1$  Гц, 2H), 8.06 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7.87 (t,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7.16 (d,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.04 (q,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 2.55 (s, 3H). LC/MS Rt = 2,406 мин; MS m/z: 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Пример 11: 2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 65)**



Стадия 1: 6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

5 Раствор/смесь 6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]-2H-пиридазин-3-она (300,00 мг; 1,102 ммоль; 1,00 экв.) и (метилсульфанил)натрия (231,72 мг; 3,307 ммоль; 3,00 экв.) в DMF (3,00 мл) перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Реакцию гасили насыщ. (водн.) раствором NH<sub>4</sub>Cl при 25°C. Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывали водой (5 x 10 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ (ультрафиолет) 254 нм. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью PE/EtOAc (1:1), получая 6-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]-2H-пиридазин-3-он (280 мг; 115,34%) в виде белого твердого вещества. MS *m/z*: 221 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

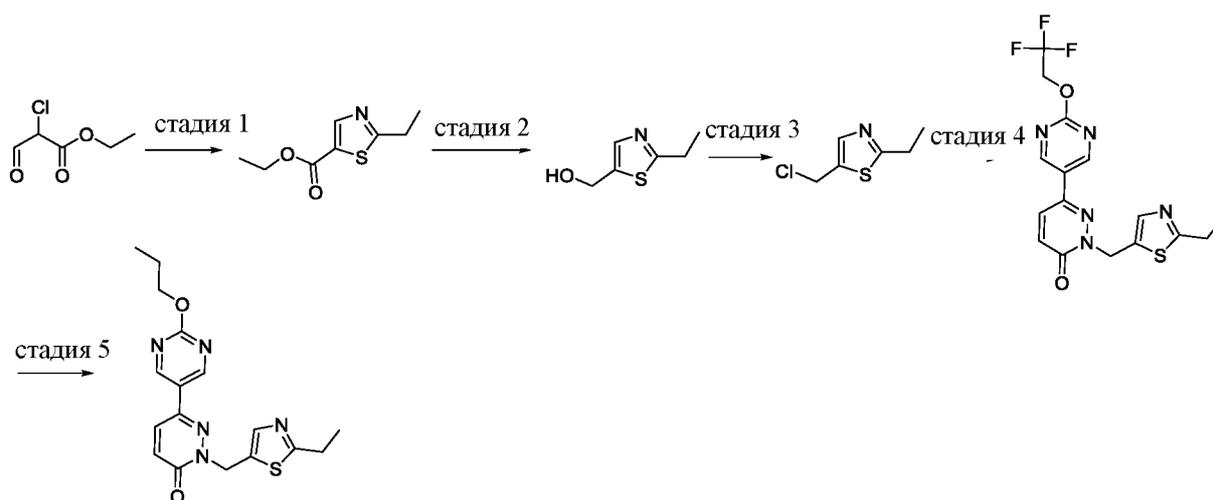
15 Смесь 6-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]-2H-пиридазин-3-она (200,00 мг; 0,908 ммоль; 1,00 экв.), 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазола (191,80 мг; 1,090 ммоль; 1,20 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (376,50 мг; 2,724 ммоль; 3,00 экв.) в DMF (2,00 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2x10 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих  
20 условиях: колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм, получая 2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-6-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]пиридазин-3-он (52,3 мг; 17,70%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LC/MS Rt = 1,219  
25 мин; MS *m/z*: 316 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 11.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/MS
---------	-----------	----------	--------

66		6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц, $\delta$ 9.13 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 8.14 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J = 9,6; 2,8$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.72 (s, 2H); LC/MS Rt = 0,929 мин, MS $m/z$ : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$
101		2-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8.35 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,734 мин; MS $m/z$ : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Пример 12:** 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 99) и 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-пропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 112)



#### Стадия 1: этил 2-этилтиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил 2-хлор-3-оксoproпаноат (2,00 г; 13,284 ммоль; 1,00 экв.), EtOH (20,00 мл), пропантитоамид (1184,38 мг; 13,284 ммоль; 1,00 экв.) и  $\text{MgSO}_4$  (7994,69 мг; 66,419 ммоль; 5,00 экв.). Полученный раствор

перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1), получая 1 г (40,64%) этил 2-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилата в виде светло-желтого масла. MS  $m/z$ : 186 [M+H]<sup>+</sup>.

5            Стадия 2: (2-этилтиазол-5-ил)метанол

К раствору этил 2-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (20,00 г; 107,968 ммоль; 1,00 экв.) в THF (300,00 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH<sub>4</sub> (4,10 г; 107,968 ммоль; 1,00 экв.), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, порциями добавляли 4 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O и затем добавляли 2 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь перемешивали в течение 30 мин и  
10 фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт (15 г; 97,02%) в виде светло-желтого масла. MS  $m/z$ : 144 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: 5-(хлорметил)-2-этилтиазол

К раствору (2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метанола (10,00 г; 69,832 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (100,00 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (10,13 мл; 85,161 ммоль; 2,00 экв.) при  
15 0°C, смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в 100 мл воды и рН подвели до 8 насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали EA (3x 100 мл), органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем, получая светло-желтое масло (6 г; 53,15%). MS  $m/z$ : 162  
20 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]-2H-пиридазин-3-он (10,00 г; 36,739 ммоль; 1,00 экв.),  
25 DMF (100,00 мл), 5-(хлорметил)-2-этил-1,3-тиазол (7126,72 мг; 44,087 ммоль; 1,20 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15232,78 мг; 110,218 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, получая продукт, который очищали с использованием  
30 системы CombiFlash (обращенная фаза: 0,05% аммиака/I), получая 5,1 г (34,93%) 2-[(2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]пиридазин-3-она в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (q, *J* = 8,8 Гц,

2H), 2.92 (q,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 1.24 (t,  $J = 7,6$  Гц, 3H). LC/MS Rt = 1,873 мин; MS m/z: 398 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-пропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

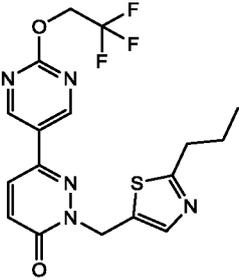
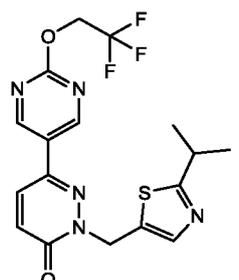
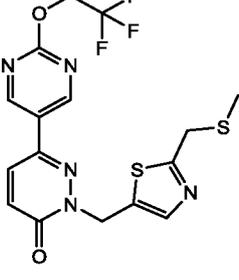
5 К перемешиваемому раствору 2-[(2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]пиридазин-3-она (100,00 мг; 0,252 ммоль; 1,00 экв.) в DMF порциями добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104,34 мг; 0,755 ммоль; 3,00 экв.) при 25°C в атмосфере азота. К указанной выше смеси порциями добавляли пропанол (302,46 мг; 5,033 ммоль; 20,00 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 4 ч

10 при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью гексан/EtOAc (1:1), получая 2-[(2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-6-(2-пропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-он (13,2 мг; 14,46%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.08 (s, 2H), 8.10 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5.48 (s,

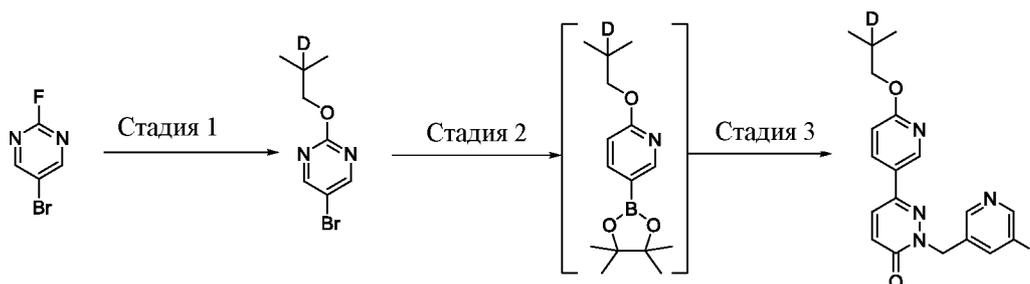
15 2H), 4.33 (t,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 2.93 (q,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 1.812-1.742 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7,5$  Гц, 3H), 0.99 (t,  $J = 7,5$  Гц, 3H). LC/MS Rt = 1,349 мин; MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 12.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР
105		2-((2-(диформетил)тиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 9.18 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 9,6$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.44, 7.30, 7.17 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H); LC/MS Rt = 1,653 мин; MS m/z: 420 [M+H] <sup>+</sup>
100		2-((2-(циклопропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 МГц) δ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,370 мин; MS m/z: 410 [M+H] <sup>+</sup>

116		2-((2-(2-пропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 2.88 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,432 мин; MS m/z: 412 [M+H] $^+$
114		2-((2-(2-изопропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3.29-3.15 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H); LC/MS Rt = 2,462 мин; MS m/z 412 [M+H] $^+$
109		2-((2-((метилтио)метил)тиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.14 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); Rt = 1,458 мин; MS m/z: 430 [M+H] $^+$

**Пример 13: 2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(6-(2-метилпропокси-2-D)пиридази-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (EDG-006364)**



**5 Стадия 1: 5-бром-2-(2-метилпропокси-2-d)пириимидин**

Во флакон емкостью 8 мл помещали 5-бром-2-фторпириимидин (100,00 мг; 0,565 ммоль; 1,00 экв.), THF (2,00 мл), NaH (20,34 мг; 0,848 ммоль; 1,5 экв.), 2-метил(2-D)пропан-1-ол (42,45 мг; 0,565 ммоль; 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате

10

получали 110 мг (83,88%) 5-бром-2-[2-метил(2-2H)пропокси]пиримидина в виде твердого вещества. MS m/z: 232 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-(2-метилпропокси-2-d)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

5 В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 5-бром-2-[2-метил(2-2H)пропокси]пиримидин (110,00 мг; 0,474 ммоль; 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибор (180,53 мг; 0,711 ммоль; 1,50 экв.), диоксан (5,00 мл), KOAc (93,03 мг; 0,948 ммоль; 2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (34,68 мг; 0,047 ммоль; 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и завершение реакции подтверждали с использованием LCMS.

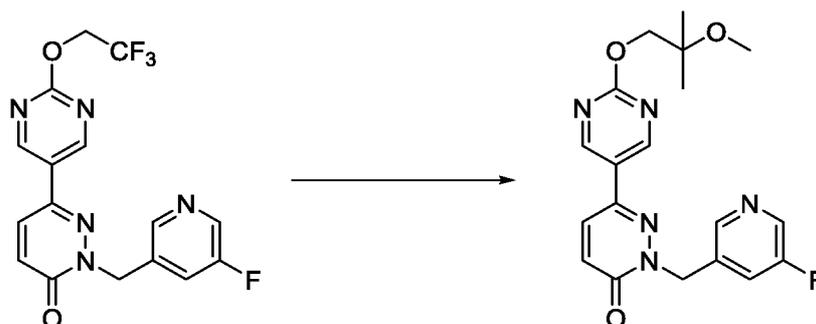
10 Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без обработки.

Стадия 3: 2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(6-(2-метилпропокси-2-d)пиридазин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он

Во флакон емкостью 8 мл помещали 2-[2-метил(2-2H)пропокси]пиримидин-5-илбороновую кислоту (110,00 мг; 0,558 ммоль; 1,00 экв.), 6-хлор-2-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]пиридазин-3-он (133,79 мг; 0,558 ммоль; 1,00 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154,33 мг; 1,117 ммоль; 2 экв.), диоксан (3,00 мл), H<sub>2</sub>O (0,50 мг), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40,85 мг; 0,056 ммоль; 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью

20 дихлорметан/метанол (20:1). В результате получали 100 мг (50,26%) 2-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]-6-[2-[2-метил(2-2H)пропокси]пиримидин-5-ил]пиридазин-3-она в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.12 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS Rt = 1,676 мин; MS m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup>.

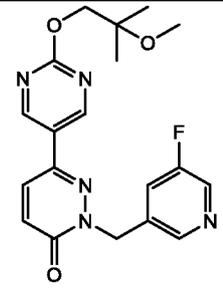
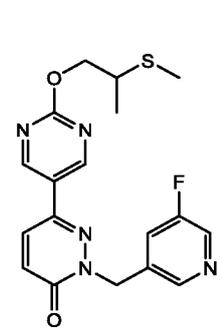
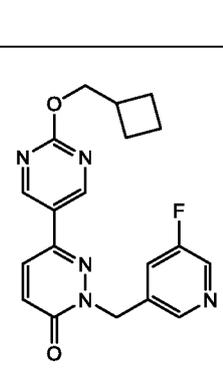
25 **Пример 14: 2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-пропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 125)**

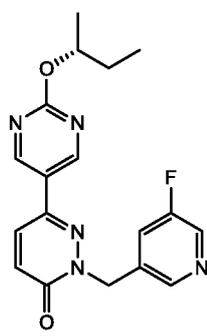
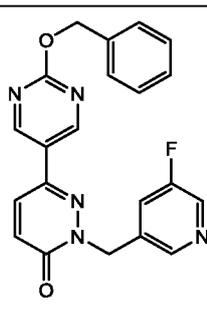


Стадия 1: N-циклобутил-2-[3-[2-(2-метилпропокси)пиримидин-5-ил]-6-оксопиридазин-1-ил]ацетамид

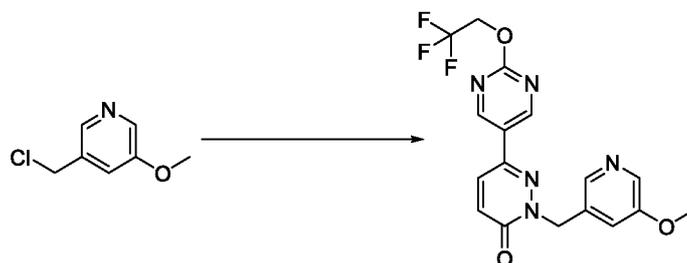
К перемешиваемой смеси 2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (1,98 г; 5,217 ммоль; 1,00 экв.) в 2-метокси-2-метилпропан-1-оле (20 мл) порциями добавляли  $K_2CO_3$  (1,422 г; 10,435 ммоль; 2,00 экв.), раствор перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

10 Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 14.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР
125		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2-метокси-2-метилпропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.14 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.22 (s, 6H); LC/MS Rt = 1,151 мин; MS m/z: 386 [M+H] $^+$
123		2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(метилтио)пропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1H$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.08 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.65 (dd, $J_1$ = 10,8 Гц, $J_2$ = 5,4 Гц, 1H), 4.37 (dd, $J_1$ = 10,8 Гц, $J_2$ = 7,8 Гц, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,137 мин; MS m/z: 388 [M+H] $^+$
126		6-(2-(циклобутилметокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиримидин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1H$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.08 (s, 2H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,484 мин; MS m/z: 368 [M+H] $^+$

127		1-6-(2-(втор-бутокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07 (s, 2H), 8.54 (t, J = 3,0 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0.93 (t, J = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 2,219 мин; MS m/z: 356 [M+H] <sup>+</sup>
138		6-(2-(бензилокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.13 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7.86-7.71 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.17 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.40 (s, 2H); LC/MS Rt = 1,944 мин; MS m/z: 390 [M+H] <sup>+</sup>

**Пример 15: 2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 128)**



5 Стадия 1: 2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

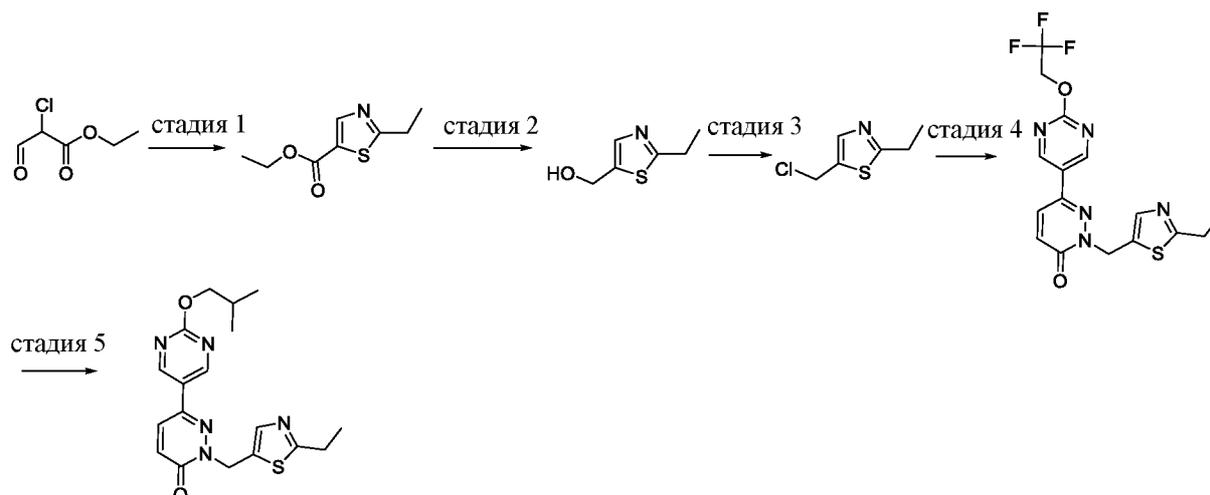
Смесь 6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (2,00 г; 7,348 ммоль; 1,00 экв.), 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина (1,43 г; 7,348 ммоль; 1,00 экв.), карбоната калия (2,54 г; 18,370 ммоль; 2,5 экв.) в диметилформамиде (20,00 мл) добавляли в колбу емкостью 40 мл и перемешивали в течение 48 ч при 60°C. Смесь очищали препаративной HPLC (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O/I, градиент от 5% до 55%, 30 мин), получая 2-((5-метокси-пиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (1,3 г; 45,02%) в виде беловатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.15(d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H). LC/MS Rt = 1,301 мин; MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 15.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР
132		2-((6-метоксипиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8.28 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,460 мин; MS m/z: 394 [M+H] $^+$
133		2-((5-фтор-6-метоксипиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.18 (s, 2H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 11,2$ ; 2,0 Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.93 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,298 мин; MS m/z: 412 [M+H] $^+$
134		2-((6-метокси-5-метилпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 9,6$ Гц, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,961 мин; MS m/z: 408 [M+H] $^+$
135		2-((5-изопропилпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H); LC/MS Rt = 2,011 мин; MS m/z: 406 [M+H] $^+$
136		2-((5-фтор-2-метилпиримидин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.12 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J = 9,6$ ; 2,9 Гц, 1H), 7.20 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.12 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2.57 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,524 мин; MS m/z: 396 [M+H] $^+$

137		2-((5-этилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17-9.16 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8.39 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.16-5.08 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1.17 (td, J = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt = 0,704 мин; MS m/z: 392 [M+H] $^+$
139		2-((6-этил-5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.18 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,626 мин; MS m/z: 410 [M+H] $^+$
140		2-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.15 (s, 2H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.01 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,904 мин; MS m/z: 368 [M+H] $^+$

**Пример 16:** 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 99) и 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 124)



#### Стадия 1: этил 2-этилтиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил 2-хлор-3-оксопропаноат (80,00 г; 0,531 моль; 1,00 экв.), EtOH (600,00 мл), пропантиоамид (49,74 мг; 0,558 моль; 1,05 экв.), MgSO<sub>4</sub> (128,00 г; 1,062 моль; 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1), получая 60,00 г (60,96%) этил 2-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилата в виде светло-желтого масла. MS *m/z*: 186 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2: (2-этилтиазол-5-ил)метанол

К раствору этил 2-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (20,00 г; 107,968 ммоль; 1,00 экв.) в THF (300,00 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH<sub>4</sub> (4,10 г; 107,968 ммоль; 1,00 экв.), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, порциями добавляли 4 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O и затем добавляли 2 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт (15 г; 97,02%) в виде светло-желтого масла. MS *m/z*: 144 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 3: 5-(хлорметил)-2-этилтиазол

К раствору (2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метанола (10,00 г; 69,832 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (100,00 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (10,13 мл; 85,161 ммоль; 2,00 экв.) при 0°C, смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в 100 мл воды и pH подвели до 8 насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали EA (3x 100 мл), органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который

очищали на колонке с силикагелем, получая светло-желтое масло (6 г; 53,15%). MS  $m/z$ : 162  $[M+H]^+$ .

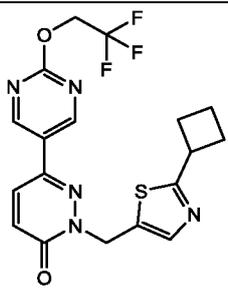
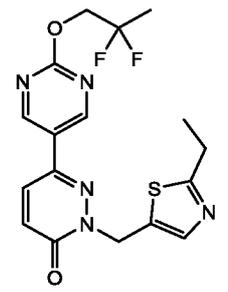
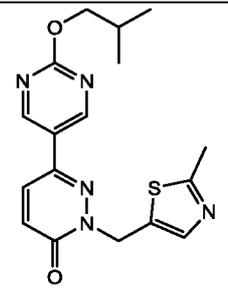
Стадия 4: 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

5 В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]-2H-пиридазин-3-он (10,00 г; 36,739 ммоль; 1,00 экв.), DMF (100,00 мл), 5-(хлорметил)-2-этил-1,3-тиазол (7126,72 мг; 44,087 ммоль; 1,20 экв.),  $K_2CO_3$  (15232,78 мг; 110,218 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью  
10 этилацетат/петролейный эфир (1:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, получая продукт, который очищали с использованием системы CombiFlash (обращенная фаза: 0,05% аммиака/I), получая 5,1 г (34,93%) 2-[(2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]пиридазин-3-она в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.16 (s, 2H), 8.12 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (q,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 2.92 (q,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 1.24 (t,  $J = 7,6$  Гц, 3H). LC/MS Rt = 1,873 мин; MS  $m/z$ : 398  $[M+H]^+$ .

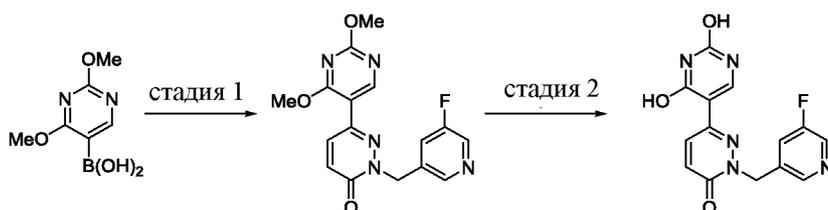
Стадия 5: 2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

20 К перемешиваемому раствору 2-[(2-этил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси) пиримидин-5-ил]пиридазин-3-она (1,00 г; 2,516 ммоль; 1,00 экв.) в 2-метилпропан-1-оле (10 мл) порциями добавляли  $K_2CO_3$  (0,70 мг; 5,033 ммоль; 2,00 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь медленно нагревали до 70°C и перемешивали в течение еще 6 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом.  
25 Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 90% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм, получая 2-((2-этил-тиазол-5-ил)метил)-6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (800 мг; 85,58%) в виде серого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 2H), 8.10 (d,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2.93 (q,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7,5$  Гц, 3H), 0.99 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H). LC/MS Rt = 1,462 мин; MS  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ .

Приведенные далее соединения синтезировали, как в примере 16.

№ соед.	Структура	Название	ЯМР/MS
122		2-((2-циклобутилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 2.40-1.80 (m, 6H); LC/MS Rt = 1,581 мин; MS m/z: 424 [M+H] $^+$
129		6-(2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-ил)-2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 2.93 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1.77 (t, $J = 19,5$ Гц, 3H), 1.25 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,803 мин; MS m/z: 394 [M+H] $^+$
130		6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)-2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.08 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.27-2.04 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); LC/MS Rt = 1,817 мин; MS m/z: 358 [M+H] $^+$

**Пример 17:5: 6-(2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил) пиридазин-3(2H)-он (соединение 353)**



5 Стадия 1: 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он

К смеси (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (552 мг; 3 ммоль; 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 6-хлор-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (717 мг; 3 ммоль; 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (110 мг; 0,15 ммоль; 0,05 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (621 мг; 4,5 ммоль; 1,5 экв.) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл). Колбу продували и содержимое поддерживали в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3).

Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляли в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле получали 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фтор-пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он в виде твердого вещества (610 мг; 59,3%).

5            Стадия            2:            6-(2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он

                  К            смеси            6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фтор-пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-она (172 мг; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли 4 М раствор HCl (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C. 10 Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC, получая белое твердое вещество (28 мг; 17,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.46 (s, 2H), 8.91-8.23 (m, 2H), 8.05-7.80 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 5.34 (s, 2H). LC/MS Rt = 0,721 мин; MS m/z: 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 18. Анализ АТФазы миофибрилл скелетных мышц

15            **Общее описание.** Активность миозиновой АТФазы оценивают, используя систему сопряженных реакций, в которой аденозиндифосфат (АДФ), образованный в результате действия миозиновой АТФазы, сопрягают с убылью NADH при участии системы пируваткиназа/лактатдегидрогеназа (PK-LDH). В результате проявления АТФазной активности образуется АДФ, который используют в качестве субстрата для 20 PK с образованием пирувата и регенерацией АТФ. Затем пируват используется в качестве субстрата LDH, чтобы окислить NADH до  $\text{NAD}^+$ . Скорость реакции регистрируют на основании время-зависимой убыли NADH, используя поглощение при 340 нм. На ингибирование АТФазной активности анализируемыми соединениями указывает снижение скорости убыли NADH по сравнению с обрабатываемыми 25 разбавителем контролями в течение интервала времени, необходимого для проведения эксперимента. Чтобы оценить селективность анализируемых соединений в отношении миофибрилл скелетных мышц, соединения подвергают контр-скринингу с использованием миофибрилл сердечной ткани.

                  Материалы. В анализе АТФазы миофибрилл скелетных мышц использовали 30 приведенные далее концентрированные растворы и реагенты.

<b>Концентрированные растворы</b>
PIPES (пиперазин-N,N'-бис-2-этансульфоновая кислота), 200 мМ в $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7,0
$\text{MgCl}_2$ в $\text{H}_2\text{O}$ , 200 мМ

PM12 буфер, 10x: 12 mM PIPES (из концентрированного 200 mM раствора), 20 mM MgCl <sub>2</sub> (из концентрированного 200 mM раствора)
EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота) в H <sub>2</sub> O, 500 mM
CaCl <sub>2</sub> в H <sub>2</sub> O, 500 mM
DTT (дителиотреит) в H <sub>2</sub> O, 1 M
BSA (бычий сывороточный альбумин) в H <sub>2</sub> O, 20 мг/мл
KCl в H <sub>2</sub> O, 600 mM
АТФ в 1x PM12, 100 mM
NADH в 1x PM12, 30 mM
PEP (фосфоенолпируват) в 1x PM12, 100 mM, pH 7,0
Пенегаситель 204, 1% в H <sub>2</sub> O

Концентрированные растворы для приготовления буфера с определенной концентрацией ионов кальция ( $pCa = -\log_{10}[Ca^{2+}]$ ). Смешайте растворы PIPES, CaCl<sub>2</sub> и EGTA с 70 мл воды. Подведите pH до 7,0 и доведите конечный объем до 100 мл.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ 100 МЛ pCa-БУФЕРА				
pCa	200 mM PIPES (мл)	Прибл. количество воды (мл)	CaCl <sub>2</sub>	EGTA
4,0	6	74	10,025	9,975
4,5	6	74	9,800	10,200
5,0	6	74	9,325	10,675
5,5	6	74	8,100	11,900
5,75	6	74	7,200	12,800
6,0	6	74	6,000	14,000
6,25	6	74	4,500	15,500
6,5	6	74	3,025	16,975
6,75	6	74	1,975	18,025
7,0	6	74	1,165	18,835
8,0	6	74	0,126	19,874
10,0	6	74	0,001	19,999

Буфер А и буфер В. Буферы хранили на льду до применения.

Общий объем в лунке (мкл)	50	Концентрация концентрированных растворов		Конечные концентрации в конкретном буфере	Концентрации в реакционной смеси		
		Компонент	Значение			Единица измерения	
Буфер А (мкл)	25	PM12-буфер	10 x	1,00 x	1,00 X		
		KCl	600 mM	60,00 mM	60,00 mM		
		BSA	20 мг/мл	0,10 мг/мл	0,10 мг/мл		
		DTT	1000 mM	1,00 mM	1,00 mM		
		PK/LDH	80 mM	0,80 mM	0,40 mM		
		Преп. 11 из поясничн. мышцы кролика	5,83 мг/мл	0,50 мг/мл	0,25 мг/мл		
		Пенегаситель	1,00 %	0,01 %	0,01 %		
		Вода					
		PM12-буфер	10 x	1,00 x	1,00 X		
		Раствор рСа	10 x	2,00 x	1,00 X		
Буфер В (мкл)	25	KCl	600 mM	60,00 mM	60,00 mM		
		BSA	20 мг/мл	0,10 мг/мл	0,10 мг/мл		
		DTT	1000 mM	1,00 mM	1,00 mM		
		АТФ	100 mM	0,10 mM	0,05 mM		
		NADH	30 mM	1,00 mM	0,50 mM		
		PEP	100 mM	3,00 mM	1,50 mM		
		Пенегаситель	1,00 %	0,01 %	0,01 %		
		Вода					
Общий объем в лунке (мкл)	50	Компонент	Объем на одну лунку (мкл)	Число лунок	96	Приготовить объем (мкл)	
						Общий объем (мкл)	
Буфер А (мкл)	25	PM12-буфер	2,50	240,00	312,00		PM12-буфер (1x)
		KCl	2,50	240,00	312,00	KCl (60 mM)	

	<b>BSA</b>	0,13	12,00	15,60	BSA (0,1 мг/мл)
	<b>DTT</b>	0,03	2,40	3,12	DTT (1 мМ)
	<b>PK/LDH</b>	0,25	24,00	31,20	PK/LDH (0,4 мМ)
	<b>Преп. 11 из поясничн. мышцы кролика</b>	2,14	205,83	267,58	Преп. 11 из поясничн. мышцы кролика (0,25 мг/мл)
	<b>Пенегаситель</b>	0,25	24,00	31,20	Пенегаситель (0,01%)
	<b>Вода</b>	17,21	1651,77	2147,30	Вода
		25,0	2400,00	3120,00	Итого
	<b>PM12-буфер</b>	2,50	240,00	312,00	PM12-буфер (1x)
	<b>Раствор рСа</b>	5,00	480,00	624,00	Раствор рСа (1x)
	<b>KCl</b>	2,50	240,00	312,00	KCl (60 мМ)
	<b>BSA</b>	0,13	12,00	15,60	BSA (0,1 мг/мл)
	<b>DTT</b>	0,03	2,40	3,12	DTT (1 мМ)
<b>Буфер В</b>	<b>АТФ</b>	0,03	2,40	3,12	АТФ (0,05 мМ)
<b>(мкл)</b>	<b>NADH</b>	0,83	80,00	104,00	NADH (0,5 мМ)
<b>25</b>	<b>PEP</b>	0,75	72,00	93,60	PEP (1,5 мМ)
	<b>Пенегаситель</b>	0,25	24,00	31,20	Пенегаситель (0,01%)
	<b>Вода</b>	12,99	1247,20	1621,36	Вода
		25,00	2400,00	3120,00	Итого

Методика анализа АТФазы миофибрилл скелетных мышц. Растворы BSA, АТФ, NADH, PEP и DTT размораживали при комнатной температуре, затем переносили на лед. Миофибриллы в виде замороженного осадка после центрифугирования в объеме, приблизительно в два раза превышающем необходимый, переносили в достаточно большую пробирку и закрывали крышкой. Миофибриллы размораживали, вращая в 5 водяной бане в течение приблизительно 15 мин при комнатной температуре, и охлаждали на льду. Готовили буферы А и В, доводя объемы до необходимых для требуемого количества лунок, и хранили на льду. В лунки 384-луночного планшета добавляли по 0,5 мкл раствора подлежащих анализу соединений. Буферы А и В 10 смешивали посредством переворачивания непосредственно перед применением, затем отбирали по 25 мкл каждого, используя диспенсер Multidrop (сначала буфер А, затем буфер В). В лунках измеряли поглощение при 340 нм, используя протокол для анализа

кинетики, в соответствии с которым измерения в лунках проводят каждые 1,5-2 мин в течение 1 ч. Скорость реакции качественно оценивали путем вычитания величины минимального поглощения из величины максимального поглощения для каждой лунки, применяя либо программное обеспечение для планшетного ридера SoftMax Pro, либо программу обработки электронных таблиц, такую как Excel. Используя GraphPad Prism 8.0, данные нормализовали, принимая за 100% активности изменение поглощения в лунках с 1%-ным DMSO в качестве разбавителя, а значение 0% присваивали случаю отсутствия какого-либо изменения в поглощении в ходе эксперимента. Нормализованные данные аппроксимировали четырехпараметрическим логистическим сигмоидальным уравнением, ограничивая нижний предел значением, равным 0 или более высоким. Тестировали соединения из Таблиц 1-4, и результаты анализа представлены в данном описании в Таблице 5. А означает значение  $IC_{50}$  меньше или равное 10 мкМ; В означает значение  $IC_{50}$  больше 10 мкМ и меньше 100 мкМ; С означает значение  $IC_{50}$  больше 100 мкМ, D означает значение  $IC_{50}$  больше 60 мкМ. II.

#### 15        **Пример 19. Анализ АТФазы миофибрилл сердечной ткани**

Следуя протоколу из примера 15, проводили контр-скрининг с использованием миофибрилл, приготовленных из сердечной ткани, в виде замороженного осадка после центрифугирования. Анализ выполняли аналогичным описанному выше образом со следующими существенными изменениями: конечная концентрация миофибрилл в лунках составляла 1,0 мг/мл, и KCl исключен из протокола.

Тестировали соединения из Таблиц 1-4, и результаты анализов представлены в данном описании в Таблице 6. А означает значение  $IC_{50}$  меньше или равное 10 мкМ; В означает значение  $IC_{50}$  больше 10 мкМ и меньше 100 мкМ; С означает значение  $IC_{50}$  больше 100 мкМ, и D означает значение  $IC_{50}$  больше 60 мкМ.

#### 25        **Пример 20. Анализ передней большеберцовой мышцы**

Скелетные мышцы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (DMD) и у мышей *mdx* с дефектным дистрофином более предрасположены к повреждению, вызываемому сокращениями, чем контрольные мышцы. Для оценки предрасположенности к повреждению мышц конечностей у мышей *mdx* после введения соединения, описанного в данной заявке, использовали два растяжения максимально активированных передних большеберцовых (ТА) мышц *in situ*. Растяжения с деформацией 20% относительно длины мышечных волокон инициировали, начиная с плато изометрических сокращений. Величину поражения оценивали через одну минуту

на основании дефицита силы изометрического сокращения.

### Животные

Тестировали мышей в возрасте 2-19 месяцев. Беспатогенных (SPF) контрольных мышей C57BL и мышей mdx либо закупами, либо разводили своими силами, используя партнеров для спаривания, приобретенных в Jackson Laboratories. Все контрольные мыши принадлежали линии C57BL/10J за исключением мышей в возрасте 19 месяцев, которые относились к линии C57BL/6. Необходимость применения мышей C57BL/6 для самой старшей группы была обусловлена тем, что в отличие от мышей C57BL/10J, мышей C57BL/6 можно приобрести в позднем возрасте из колоний престарелых грызунов, поддерживаемых Национальным институтом по проблемам старения.

### Подготовка *in situ*

Мышей подвергали анестезии путем первоначальной внутрибрюшинной инъекции авертина (трибромэтанола; 13-17 мкл/г). Анестезию продолжали осуществлять до тех пор, пока не прекращалась реакция на тактильные раздражители. Этот уровень анестезии поддерживали в течение всего эксперимента, используя дополнительные дозы авертина. Обнажали сухожилие ТА мышцы, делая разрез в области лодыжки. Сухожилие разрезали на расстоянии нескольких миллиметров от конца мышцы. Сухожилие перевязывали нейлоновой нитью 4.0 как можно ближе к месту прикрепления мышцы, сухожилие загибали само на себя и еще раз перевязывали. Сухожилие и обнаженную мышцу поддерживали во влажном состоянии посредством периодического нанесения изотонического физиологического раствора. Мышь помещали на нагретую платформу, поддерживаемую при температуре 37°C. Стопу мышцы прикрепляли к платформе тканевой лентой, а колено фиксировали в зажиме между сжимающими винтами. Сухожилие мышцы надежно привязывали к плечу рычага серводвигателя. С использованием серводвигателя контролировали положение мышцы и отслеживали силу, развиваемую мышцей. Все данные отображались на цифровом осциллографе, и их хранили в компьютере.

ТА мышцу стимулировали импульсами длительностью 0,2 мс, используя два игольчатых электрода, которые вводили в кожу по обеим сторонам от малоберцового нерва вблизи колена. Напряжение стимуляции и соответственно длину мышцы ( $L_0$ ) подвели для получения максимальной силы изометрического сокращения ( $P_t$ ). Удерживая длину на уровне  $L_0$ , мышцу стимулировали путем ступенчатого увеличения частоты через 50 Гц, начиная от 150 Гц, до достижения максимальной силы ( $P_0$ ),

обычно при 250 Гц. После каждого тетанического сокращения делали перерыв от одной до двух минут. Длину мышцы измеряли штангенциркулями, беря за основу четко определяемые анатомические ориентиры вблизи колена и лодыжки. Оптимальную длину волокна ( $L_f$ ) определяли, умножая  $L_0$  на соотношение  $L_f/L_0$  для ТА, равное 0,6.

#### Протокол для сокращений с удлинением

Каждую мышцу подвергали двум растяжениям *in situ*, при этом мышцу стимулировали при частоте 250 Гц, при которой чаще всего достигают  $P_0$ . Чтобы избежать утомления, использовали протокол, состоящий только из двух сокращений.

10 Растяжения инициировали, начиная с плато изометрического сокращения при  $L_0$ . В момент времени 0 инициировали стимуляцию и мышцу удерживали без движения в течение 100 мс, чтобы обеспечить максимальную активацию. Начиная с плато максимального изометрического сокращения, задавали изменение длины, составляющее 20% от значения  $L_f$  со скоростью 1  $L_f/c$  (LC1). Стимуляцию прекращали

15 в конце участка линейного изменения растяжения. Мышцу удерживали в растянутом по длине состоянии в течение 100 мс и затем возвращали к  $L_0$  с той же скоростью. Второе сокращение с удлинением, идентичное первому, проводили через 10 мин (LC2). Максимальную силу изометрического сокращения измеряли через 1 мин ( $\rho_1$  мин) и затем снова каждые 5 мин в течение 15 мин. Дефицит силы рассчитывали как разницу

20 между силой изометрического сокращения во время LC1 и максимальной силой изометрического сокращения, измеренной в любой заданный момент времени, и выражали в процентах от силы изометрического сокращения во время LC1. Восстановление в течение 15 мин после выполнения протокола из двух сокращений с удлинением количественно определяли как разницу между силой изометрического

25 сокращения, измеренной на момент 15 мин, и силой изометрического сокращения после второго сокращения с удлинением и выражали в процентах от исходного значения  $P_0$ .

Экспериментальный протокол состоял из двух растяжений мышц во время максимальной активации с последующей максимальной активацией для измерения

30 уменьшения максимальной силы изометрического сокращения ( $P_0$ ). На панели А показано изменение длины мышцы при 20%-ной деформации относительно длины волокна ( $L_f$ ), при этом значение 100% соответствует оптимальной для развития силы длине мышцы ( $L_0$ ). Мышцу подвергали растяжению со скоростью 2  $L_f/c$ . На панели В

продемонстрировано уменьшение  $P_0$  после выполнения протокола из двух растяжений для репрезентативной мышцы  $mdx$ . Каждое сокращение с удлинением инициировали, начиная с плато максимального изометрического сокращения. Через десять минут после первого сокращения с удлинением (LC1) выполняли второе сокращение с удлинением (LC2). Значение максимальной силы во время изометрического сокращения измеряли через 10 мин после LC2 ( $t_1$  мин). Дефицит силы рассчитывали путем деления разницы между  $P_0$  во время LC1 и  $P_0$ , измеренной в любой момент времени после LC1, на  $P_0$  во время LC1 и умножения на 100%. С мышцы обрезали нить и проводили взвешивание мышцы. После извлечения ТА мышц мышцей, подвергнутой глубокой анестезии, умерщвляли путем индуцирования пневмоторакса. Общую площадь поперечного сечения мышечных волокон (CSA) ТА мышц рассчитывали путем деления массы мышцы на произведение  $L_f$  и  $1,06 \text{ мг/мм}^3$ , плотности скелетных мышц млекопитающих. Относительное значение  $P_0$  рассчитывали путем деления  $P_0$  на CSA. Результат испытаний показан на Фиг. 3-6.

На ФИГ. 3 показано уменьшение силы до повреждения при частоте 100 Гц в случае соединений по изобретению. Силу измеряли в ТА мышце мышцы  $mdx$  *in situ* при частоте 100 Гц до и после перорального введения соединения. Стимул с частотой 100 Гц применяли каждые 10 минут и регистрировали изменение силы, после чего начинали выполнение протокола повреждения при эксцентрическом сокращении. Этот показатель указывает на относительную способность соединения уменьшать силу в целевой ткани.

На ФИГ. 4 показано уменьшение силы после повреждения при частоте 175 Гц в случае соединений по изобретению.

Значение максимальной силы измеряли при 175 Гц в ТА мышце *in situ* до и через 10 минут после двух раундов эксцентрического (с удлинением) сокращения. У мышцей  $mdx$  сокращение с удлинением приводит к чрезмерному уменьшению силы. Результат этого измерения указывает на способность соединения снижать относительное уменьшение силы после эксцентрического сокращения. На ФИГ. 5 показано среднее уменьшение силы при удлинении в случае соединений по изобретению. Повреждение ТА мышцы *in situ* вызывали двумя максимальными эксцентрическими сокращениями с удлинением 20% с интервалом 10 минут. Этот показатель указывает на относительное уменьшение силы до удлинения между первым и вторым сокращениями.

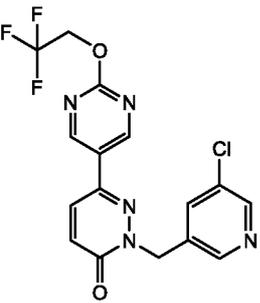
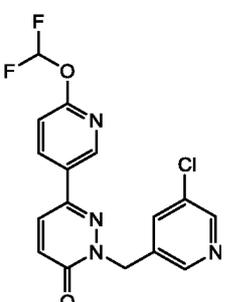
На ФИГ. 6 показано увеличение массы ТА мышцы после повреждения в случае

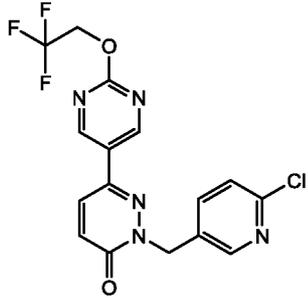
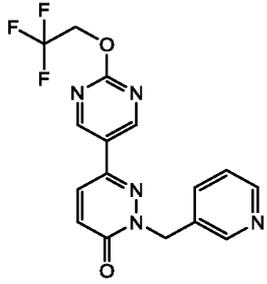
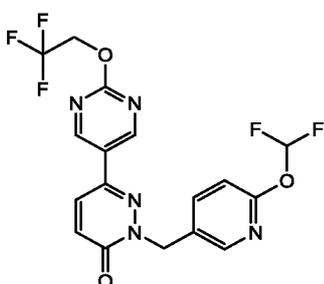
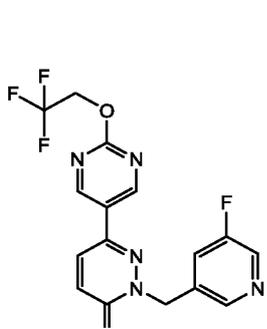
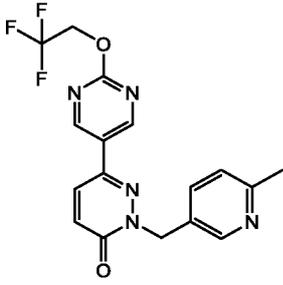
соединений по изобретению.

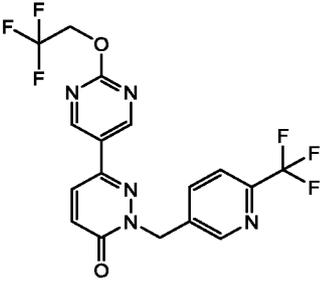
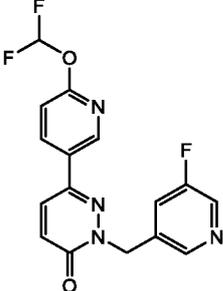
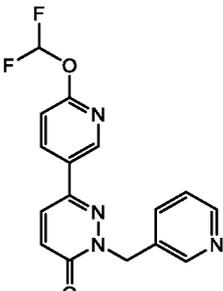
Повреждение, вызванное сокращением с удлинением, в случае ТА мышцы у мышей mdx вызывает отсроченное увеличение массы мышцы после повреждения. Предположительно это связано с накоплением жидкости в форме отека. Через 1 час после повреждения у мыши извлекали мышцы (как поврежденные, так и контрлатеральные) и взвешивали. Регистрировали относительное увеличение массы поврежденных мышц по сравнению с контрлатеральными. Уменьшение этого относительного изменения указывает на уменьшение отека после повреждения.

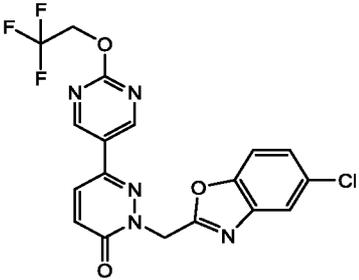
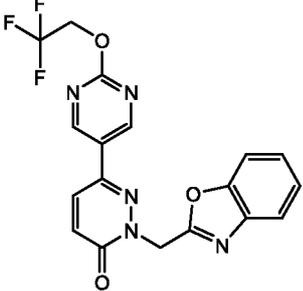
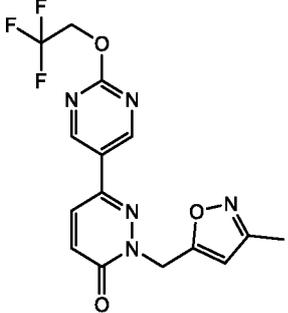
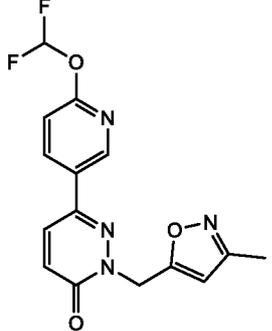
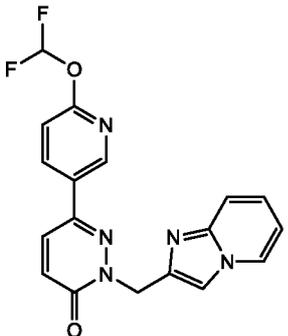
Предложенные в некоторых воплощениях соединения по изобретению приведены ниже в Таблице 1.

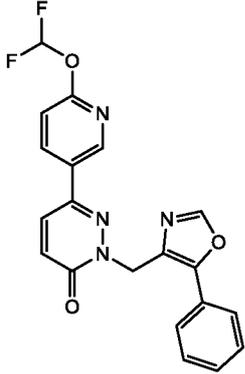
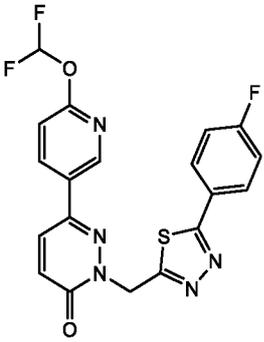
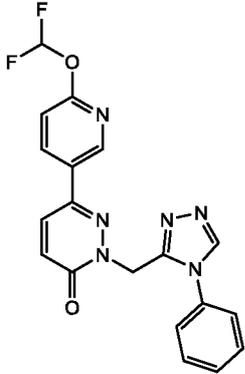
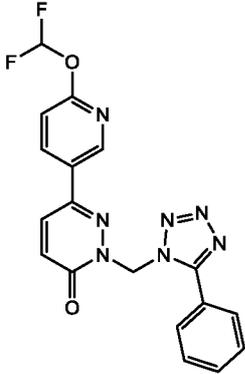
**ТАБЛИЦА 1**

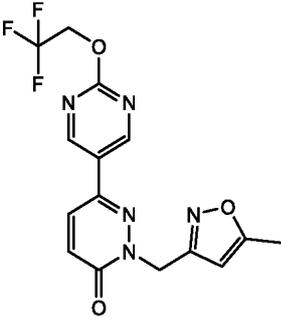
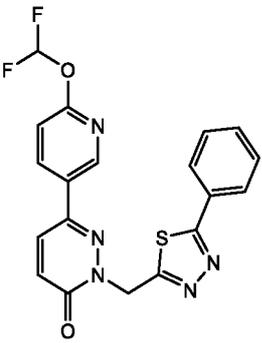
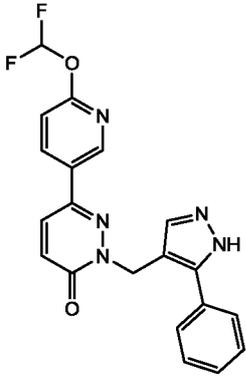
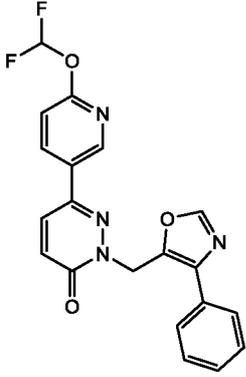
№ соед.	Структура	Название	ЯМР/МС
1		2-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 2H), 8.61 (dd, J = 8.7, 1.5 Гц, 2H), 8.15 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9.0 Гц, 2H)
2		2-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 МГц): δ 8.78 (s, 1H), 8.61-8.59 (s, 2H), 8.40 (dd, J <sub>1</sub> = 8.7 Гц, J <sub>2</sub> = 2.4 Гц, 1H), 8.15 (d, J <sub>1</sub> = 9.9 Гц, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.77 (t, J = 72.6 Гц, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 2H); LC/MS (ESI): 398 [M+H] <sup>+</sup>

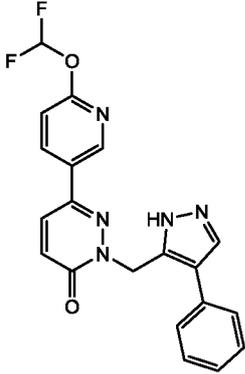
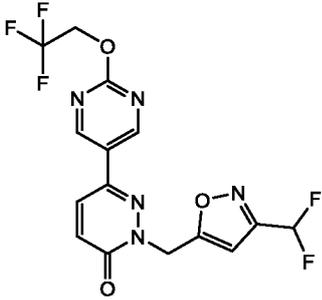
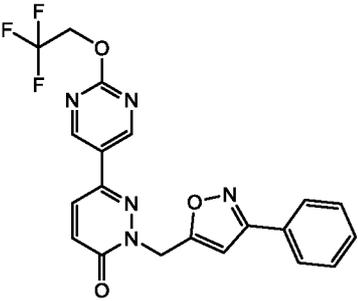
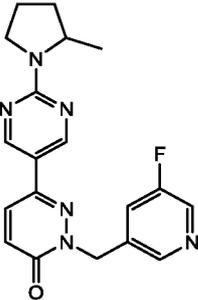
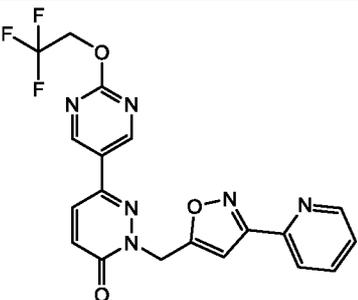
3		2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	LC/MS (ESI): 365 [M+H] <sup>+</sup>
4		2-(пиридин-3-илметил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	398,1
5		2-((6-(дифторметокси)-пиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	m/z = 364,3 (M+H)
6		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 2H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H); m/z = 430,3 (M+H)
7		2-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	LC/MS (ESI): 382 [M+H] <sup>+</sup>

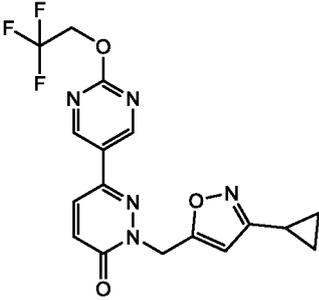
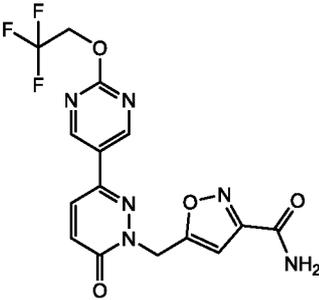
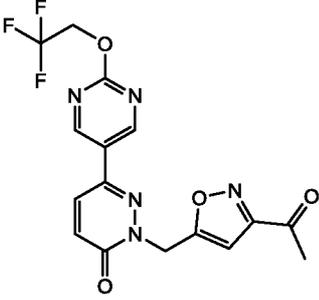
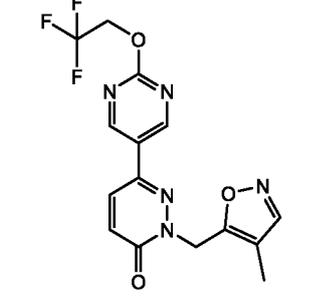
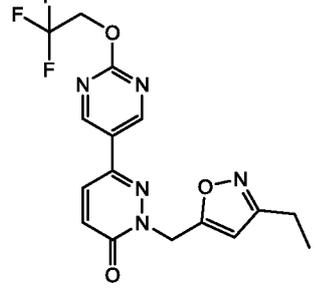
8		<p>6-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)-2-((6- (трифторметил)пириди н-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 378,2</p>
9		<p>6-(6- (дифторметокси)пирид ин-3-ил)-2-((5- фторпиридин-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8.79 (d, J<sub>1</sub> = 2,1 Гц, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.40 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Гц, J<sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.14 (d, J<sub>1</sub> = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72,3 Гц, 1H), 7.77-7.33 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 5.42 (s, 2H); m/z = 432,3 (M+H)</p>
10		<p>6-(6- (дифторметокси)пирид ин-3-ил)-2-(пиридин-3- илметил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8.78 (d, J<sub>1</sub> = 2,1 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8.40 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Гц, J<sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.13 (d, J<sub>1</sub> = 9,6 Гц, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.77 (t, J = 72,3 Гц, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.38 (s, 2H); LC/MS (ESI): 349 [M+H]<sup>+</sup></p>

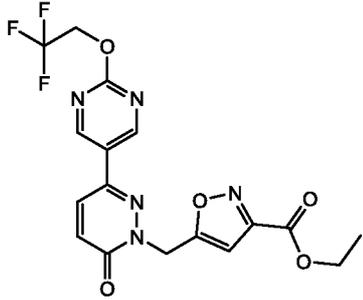
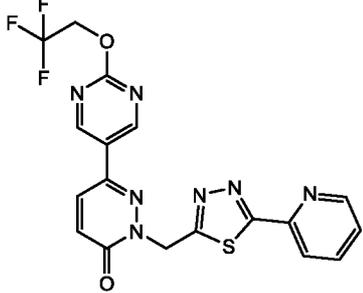
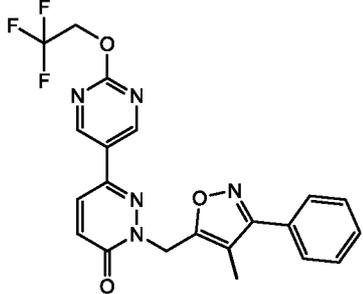
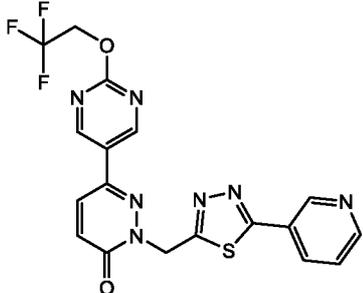
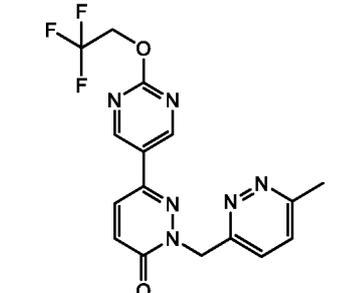
11		2-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	LC/MS (ESI): 331 [M+H] <sup>+</sup>
12		2-(бензо[d]оксазол-2-илметил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	m/z = 438,3 (M+H)
13		2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 404,1
14		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	368,2
15		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)пиридазин-3(2H)-он	335,3

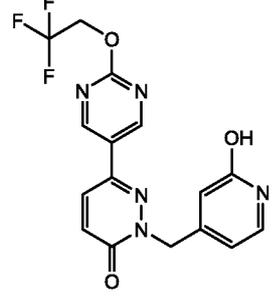
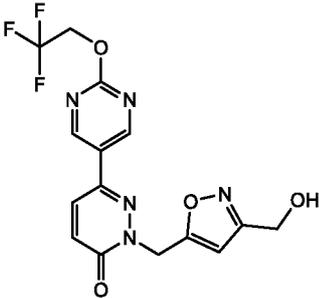
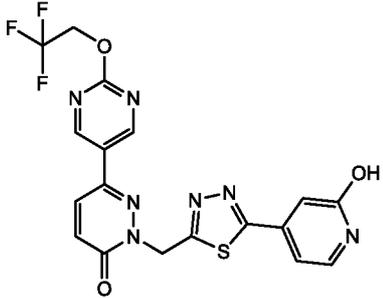
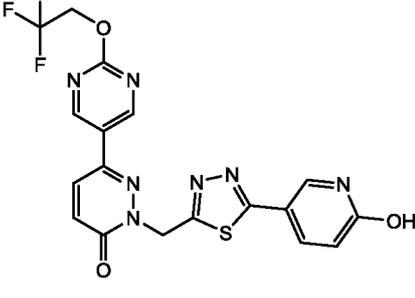
16		<p>6-(6-(difluoromетокси)пиридин-3-ил)-2-((5-фенилоксазол-4-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	370,2
17		<p>6-(6-(difluорметокси)пиридин-3-ил)-2-((5-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 8.81 (d, $J_1 = 2,4$ Гц, 1H), 8.42 (dd, $J_1 = 8,7$ Гц, $J_2 = 2,7$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J_1 = 9,9$ Гц, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.78 (t, $J = 72,6$ Гц, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.82 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,1
18		<p>6-(6-(difлуорметокси)пиридин-3-ил)-2-((4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>LC/MS (ESI): 432 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
19		<p>6-(6-(difлуорметокси)пиридин-3-ил)-2-((5-фенил-1H-тетразол-1-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,2

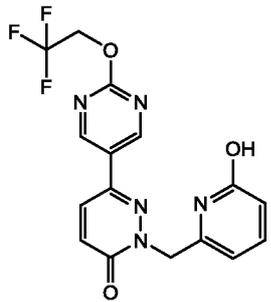
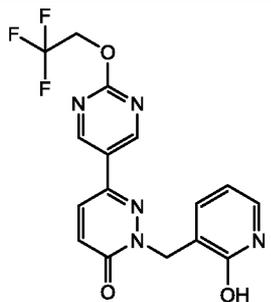
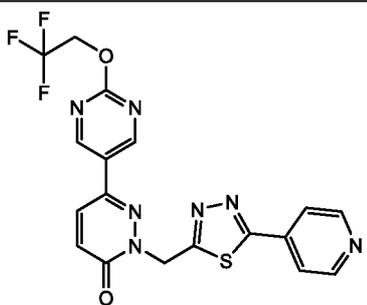
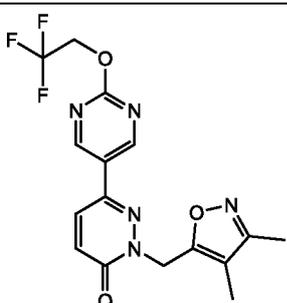
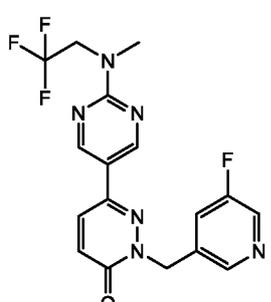
20		2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 398,2
22		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((5-фенил-1,3,4-гиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.81 (d, J <sub>1</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.42 (dd, J <sub>1</sub> = 8,4 Гц, J <sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 8.21 (d, J <sub>1</sub> = 10,0 Гц, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.79 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.83 (s, 2H); LC/MS (ESI): 414 [M+H] <sup>+</sup>
23		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((5-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 396,2
24		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((4-фенилоксазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 397,2

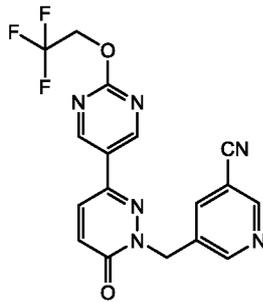
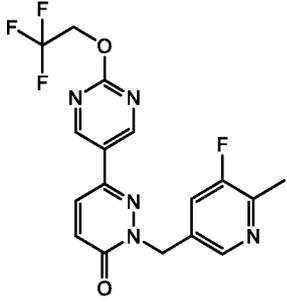
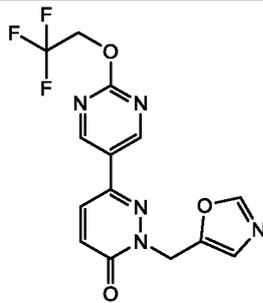
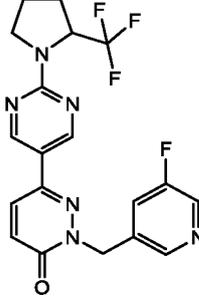
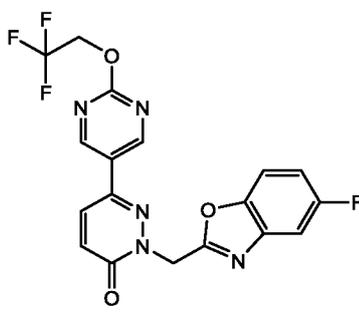
25		6-(6-(difluорметокси)пиридин-3-ил)-2-((4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 396,1
26		2-((3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 404,1
27		2-((3-фенилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 430,1
28		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 367,1
30		2-((3-(пиридин-2-ил)изоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 431,2

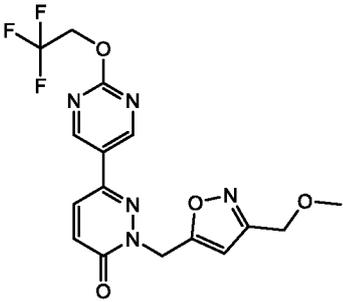
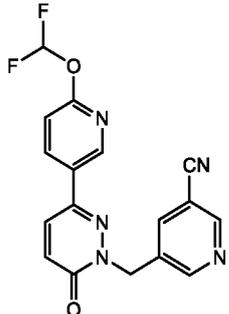
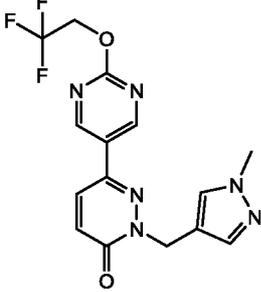
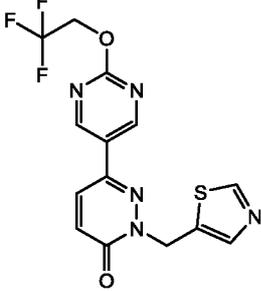
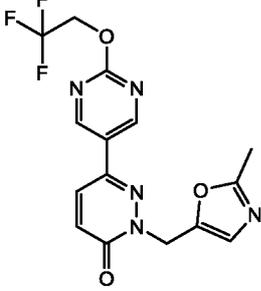
31		<p>2-((3- циклопропилизоксазол -5-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 394,1</p>
32		<p>5-((6-оксо-3-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 1(6H)- ил)метил)изоксазол-3- карбоксамид</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 397,1</p>
33		<p>2-((3-ацетилизоксазол- 5-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 396,1</p>
34		<p>2-((4-метилизоксазол- 5-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 368,1</p>
36		<p>2-((3-этилизоксазол-5- ил)метил)-6-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 382,1</p>

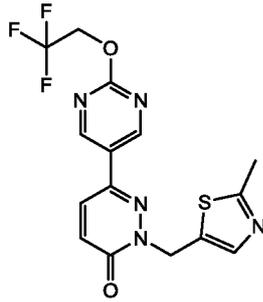
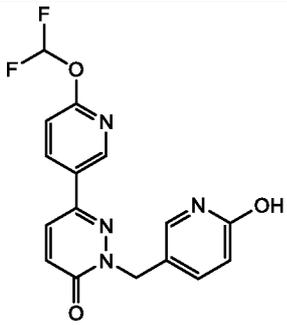
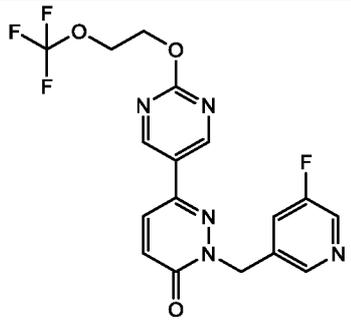
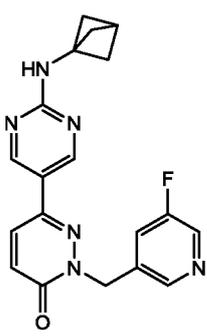
37		этил-5-((6-оксо-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилат	[M+H] <sup>+</sup> 426,2
38		2-((5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 448,5
39		2-((4-метил-3-фенилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 444,2
40		2-((5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 448,2
41		2-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 379,2

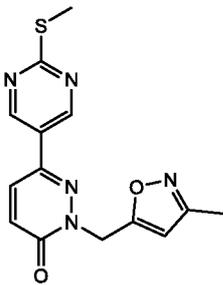
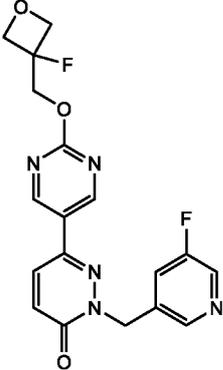
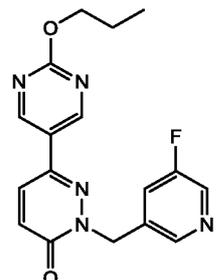
42		2-((2- гидроксипиридин-4- ил)метил)-6-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,2
43		2-((3- (гидроксиметил)изокса зол-5-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 384,1
44		2-((5-(2- гидроксипиридин-4- ил)-1,3,4-тиадиазол-2- ил)метил)-6-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 464,2
45		2-((5-(6- гидроксипиридин-3- ил)-1,3,4-тиадиазол-2- ил)метил)-6-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 464,1

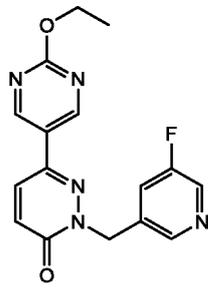
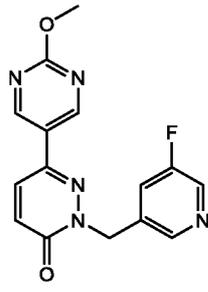
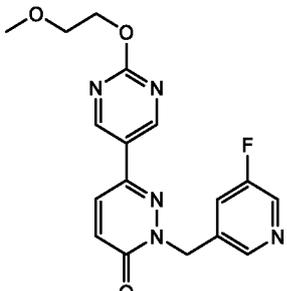
46		2-((6-гидроксипиридин-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,1
47		2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,2
48		2-((5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 448,2
49		2-((3,4-диметилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 382,1
50		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 395,2

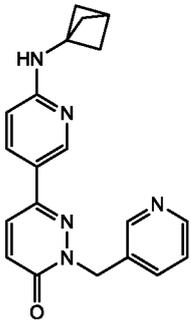
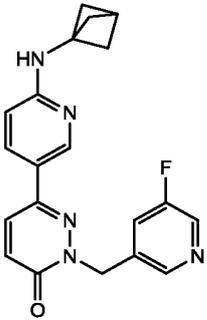
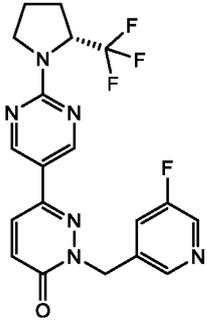
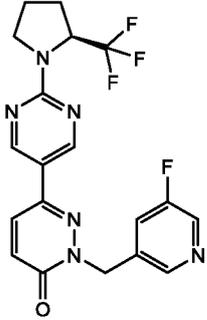
51		5-(((6-оксо-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)никотинонитрил	[M+H] <sup>+</sup> 389,1
52		2-(((5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 396,1
53		2-(оксазол-5-илметил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 354,1
54		2-(((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 421,2
55		2-(((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 422,2

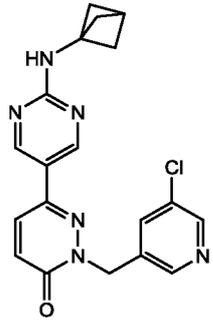
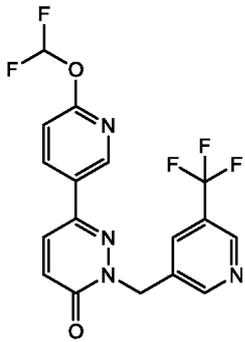
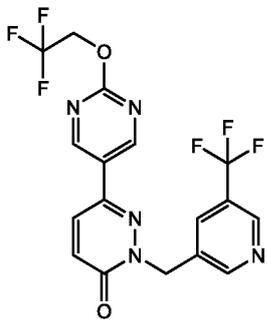
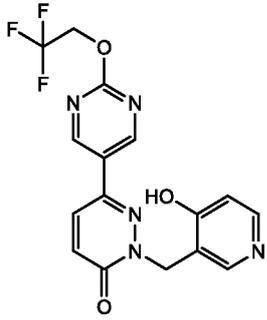
56		2-((3-(метоксиметил)изоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 398,2
57		5-((3-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)никотинонитрил	[M+H] <sup>+</sup> 356,2
58		2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 367,1
59		2-(тиазол-5-илметил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 370,1
60		2-((2-метилоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 368,2

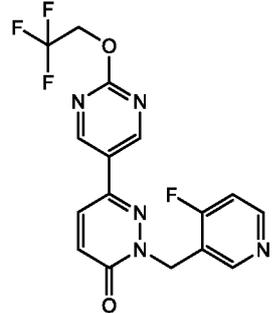
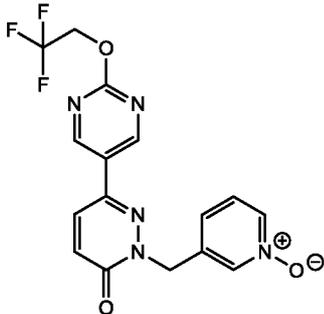
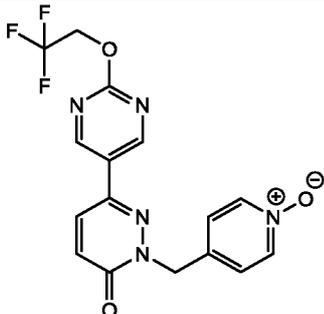
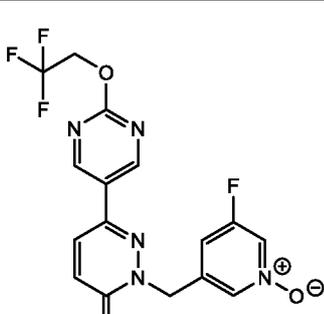
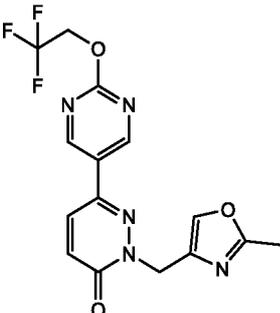
61		2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 384,2
62		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((6-гидроксипиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,1
63		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметокси)этоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 411,2
64		6-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.81 (s, 2H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.09 (s, 6H); LC/MS Rt = 1,556 мин; MS m/z: 365 [M+H] <sup>+</sup>

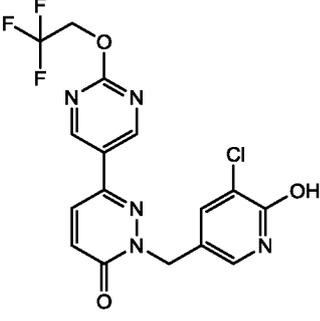
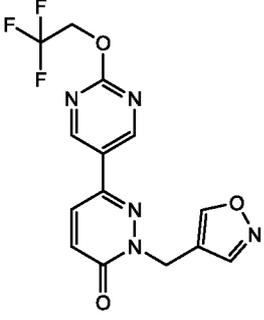
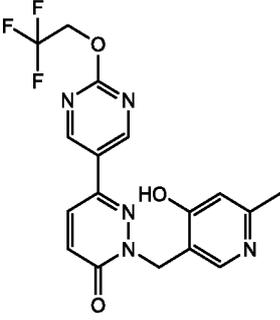
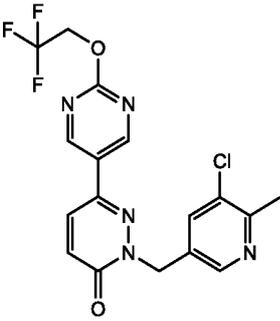
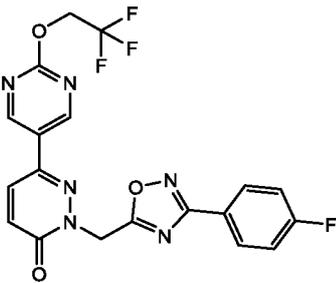
65		<p>2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,219 мин; MS <i>m/z</i>: 316 [M+H]<sup>+</sup></p>
66		<p>6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.13 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9,6; 2,8 Гц, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.72 (s, 2H); LC/MS Rt = 0,929 мин; MS <i>m/z</i>: 388 [M+H]<sup>+</sup></p>
67		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-пропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 10 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H); MS <i>m/z</i>: 328 [M+H]<sup>+</sup></p>

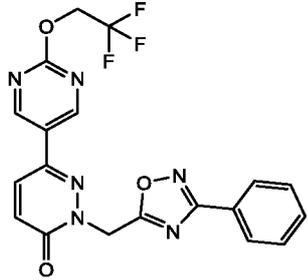
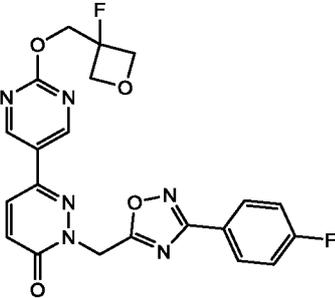
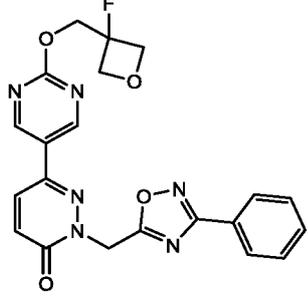
68		<p>6-(2- этоксипиримидин-5- ил)-2-((5- фторпиридин-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 6,9; 7,2 Гц, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H); LC/MS Rt = 0,850 мин; MS <i>m/z</i>: 328 [M+H]<sup>+</sup></p>
69		<p>2-((5-фторпиридин-3- ил)метил)-6-(2- метоксипиримидин-5- ил)пиридазин-3(2H)- он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.05 (s, 2H), 8.49(d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); LC/MS Rt = 2,684 мин; MS <i>m/z</i>: 314 [M+H]<sup>+</sup></p>
70		<p>2-((5-фторпиридин-3- ил)метил)-6-(2-(2- метоксиэтокси)пирими- дин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.10 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 7.82- 7.74 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.73- 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H); LC/MS: Rt = 0,810 мин, MS <i>m/z</i>: 358 [M+H]<sup>+</sup></p>

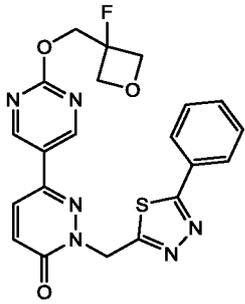
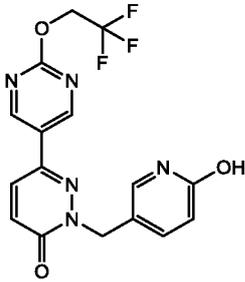
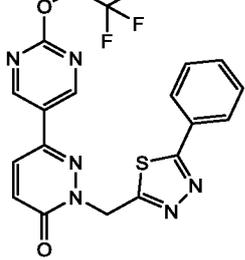
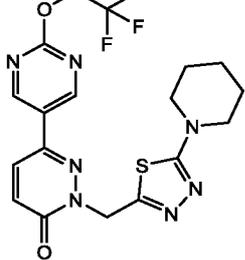
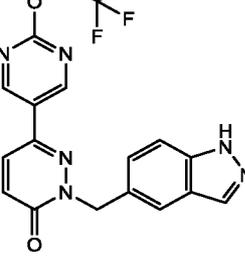
71		<p>6-(6-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-илметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.18 (s, 6H); LC/MS Rt = 0,732 мин; MS m/z: 346 [M+H]<sup>+</sup></p>
72		<p>6-(6-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиридин-3-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 364,1</p>
73		<p>(R)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметил)пиррол идин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 421,2</p>
74		<p>(S)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметил)пиррол идин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 421,1</p>

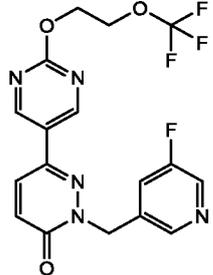
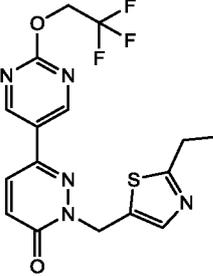
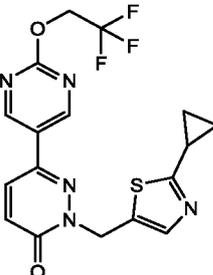
75		6-(2-(бикакло[1.1.1]пентан-1-иламино)пиримидин-5-ил)-2-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 381,2
76		6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 399,1
77		6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)-2-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 432,1
78		2-((4-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,2

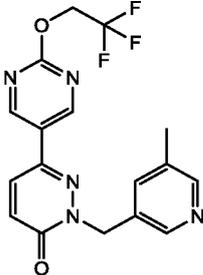
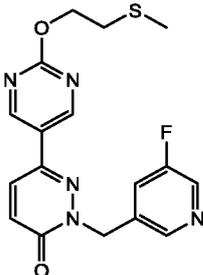
79		2-((4-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 382,1
80		3-((6-оксо-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)пиридин-1-оксид	[M+H] <sup>+</sup> 380,1
81		4-((6-оксо-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)пиридин-1-оксид	[M+H] <sup>+</sup> 380,1
82		3-фтор-5-((6-оксо-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)пиридин-1-оксид	[M+H] <sup>+</sup> 398,3
83		2-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 368,1

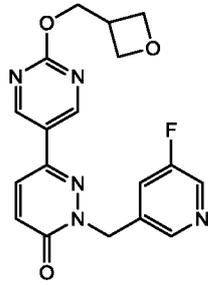
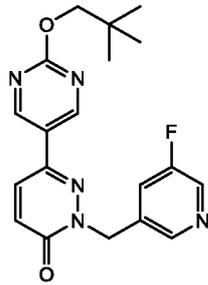
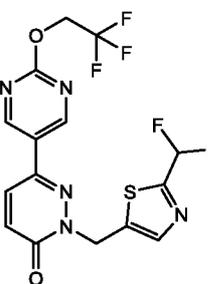
84		2-((5-хлор-6-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 414,1
85		2-(изоксазол-4-илметил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 354,1
86		2-((4-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 394,1
87		2-((5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 412,1
88		2-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 2H), 8.13 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 5.03 (q, J = 8,7 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 449 [M+H] <sup>+</sup>

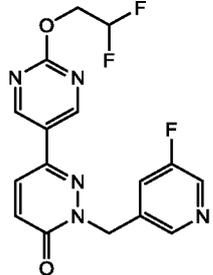
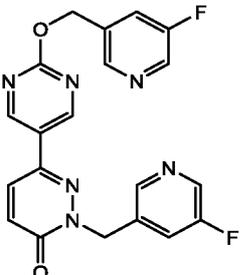
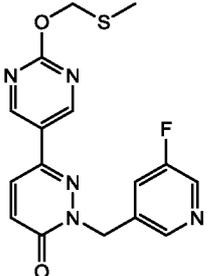
89		<p>2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 2H), 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.03 (q, J = 8,4 Гц, 2H); LC/MS (ESI): 432 [M+H]<sup>+</sup></p>
90		<p>6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 9.13 (s, 2H), 8.17-8.05 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 3H), 5.80 (s, 2H), 5.03-4.75 (m, 6H); LC/MS (ESI): 456 [M+H]<sup>+</sup></p>
91		<p>6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 9.13 (s, 2H), 8.24 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.88-4.71 (m, 6H); LC/MS (ESI): 437 [M+H]<sup>+</sup></p>

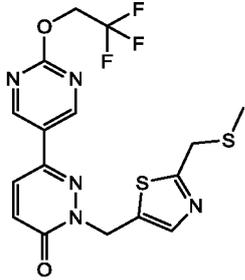
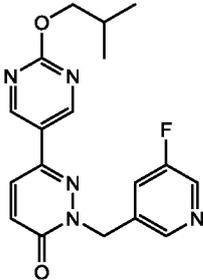
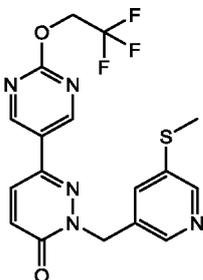
92		6-(2-((3-фтороксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц): $\delta$ 9.14 (s, 2H), 8.20 (d, $J_{\text{H}}$ = 9,6 Гц, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.26 (d, $J_{\text{H}}$ = 9,9 Гц, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.88-4.71 (m, 6H); LC/MS (ESI): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$
93		2-((6-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,2
94		2-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,2
95		2-((5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,2
96		2-((1H-индазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,2

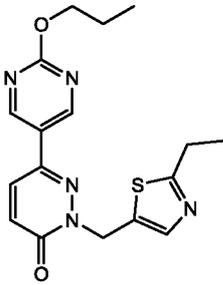
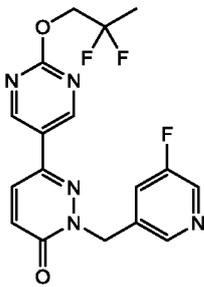
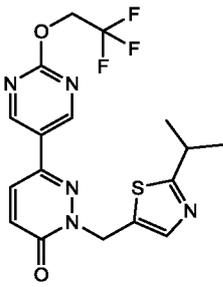
97		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(трифторметокси)эток си)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (t, J = 3,9 Гц, 2H), 4.52-4.43 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,677 мин; MS m/z: 412 [M+H]<sup>+</sup></p>
99		<p>2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэток си)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 2H), 8.12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 2.92 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7,6 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,873 мин; MS m/z: 398 [M+H]<sup>+</sup></p>
100		<p>2-((2-циклопропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэток си)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.13 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,370 мин; MS m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup></p>

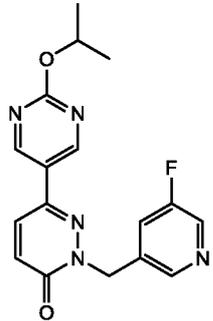
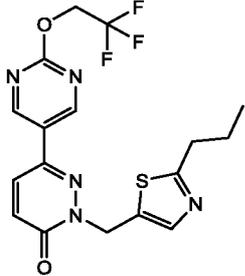
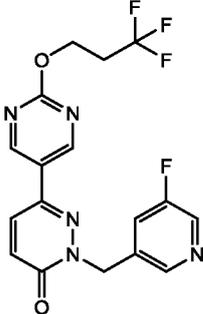
101		<p>2-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>, 300 МГц) <math>\delta</math> 9.17 (s, 2H), 8.46 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 8.35 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 8.14 (d, <math>J = 9,6</math> Гц, 1H), 7.63 (t, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 7.17 (d, <math>J = 9,6</math> Гц, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,734 мин; MS m/z: 378 [M+H]<math>^+</math></p>
102		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(метилтио)этоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, <math>J = 3,2</math> Гц, 2H), 8.12 (d, <math>J = 10,0</math> Гц, 1H), 7.98-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, <math>J = 9,6</math> Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (t, <math>J = 6,4</math> Гц, 2H), 2.90 (t, <math>J = 6,8</math> Гц, 2H), 2.16 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,424 мин; MS m/z: 374 [M+H]<math>^+</math></p>

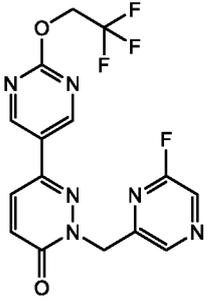
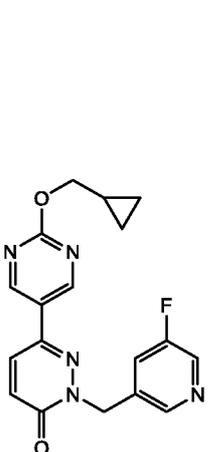
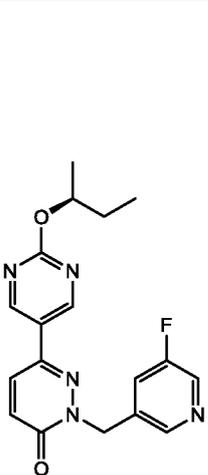
103		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(оксетан-3-илметокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (dt, J = 9,4; 2,3 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.72 (dd, J = 7,8; 6,1 Гц, 2H), 4.60 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3.49-3.39 (m, 1H); LC/MS Rt = 1,021 мин; MS m/z: 370,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
104		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(неопентилокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.57-8.50 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.02 (s, 9H); LC/MS Rt = 1,721 мин; MS m/z: 370 [M+H]<sup>+</sup></p>
105		<p>2-((2-(дифторметил)тиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.18 (s, 2H), 8.16 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7.21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.44, 7.30, 7.17 (t, J = 54 Гц, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.13 (q, J = 8,8 Гц, 2H); LC/MS Rt = 1,653 мин; MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup></p>

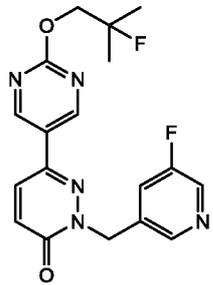
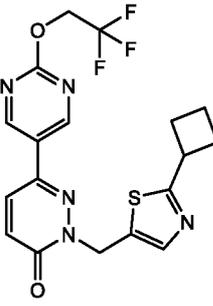
106		<p>6-(2-(2,2- дифторэтоксипирими дин-5-ил)-2-((5- фторпиридин-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.15 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 8.14 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.83- 7.75 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6.45 (t, J = 3,2 Гц, 0H), 5.41 (s, 2H), 4.70 (td, J = 15,2; 3,6 Гц, 2H); LC/MS Rt = 1,228 мин; MS m/z: 364 [M+H]<sup>+</sup></p>
107		<p>6-(2-((5-фторпиридин- 3- ил)метокси)пирими дин-5-ил)-2-((5- фторпиридин-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	
108		<p>2-((5-фторпиридин-3- ил)метил)-6-(2- (метилтио)метокси)пи римидин-5- ил)пиридазин-3(2H)- он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); LC/MS Rt = 5,971 мин; MS m/z: 360 [M+H]<sup>+</sup></p>

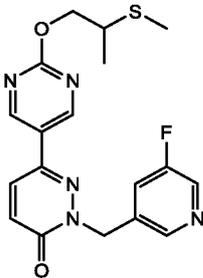
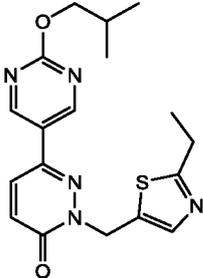
109		<p>2-((2- ((метилтио)метил)тиаз ол-5-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтоксипирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.17 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.13 (q, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); Rt = 1,458 мин; MS m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup></p>
110		<p>2-((5-фторпиримидин-3- ил)метил)-6-(2- изобутоксипиримидин -5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H); LC/MS Rt = 1,317 мин; MS m/z: 356 [M+H]<sup>+</sup></p>
111		<p>2-((5- (метилтио)пиримидин-3- ил)метил)-6-(2-(2,2,2- трифторэтоксипирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9.14 (s, 2H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 12,9; 2,1 Гц, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.04 (q, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H); LC/MS Rt = 2,406 мин; MS m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup></p>

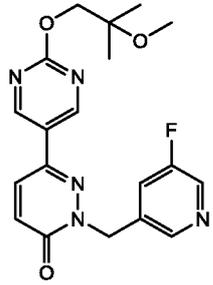
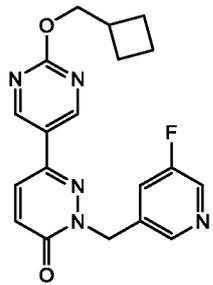
112		<p>2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-пропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.08 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1.812-1.742 (m, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,349 мин; MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup></p>
113		<p>6-(2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.15 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.69 (t, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2H), 1.83-1.70 (t, <i>J</i> = 19,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,271 мин; MS m/z: 378 [M+H]<sup>+</sup></p>
114		<p>2-((2-изопропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 МГц,) δ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 3.29-3.15 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H); LC/MS Rt = 2,462 мин; MS m/z 412 [M+H]<sup>+</sup></p>

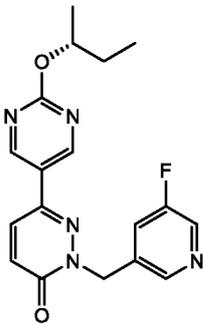
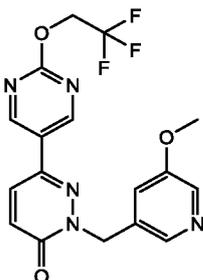
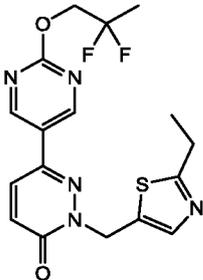
115		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.08 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,318 мин; MS m/z: 342 [M+H]<sup>+</sup></p>
116		<p>2-((2-пропилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 2.88 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,432 мин; MS m/z: 412 [M+H]<sup>+</sup></p>
117		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,315 мин; MS m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup></p>

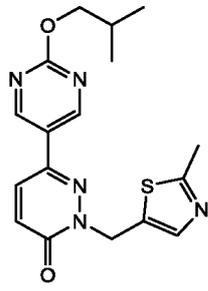
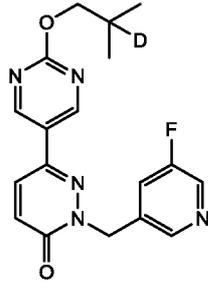
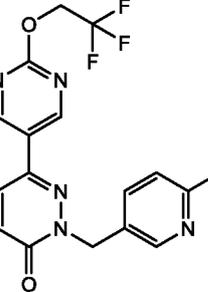
118		2-((6-фторпиразин-2-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он	
119		6-(2-(циклопропилметокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.64-0.52 (m, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,280 мин; MS m/z: 354 [M+H] <sup>+</sup>
120		(S)-6-(2-(втор-бутоксипиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07 (s, 2H), 8.54 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15-5.07 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,674 мин; MS m/z: 356 [M+H] <sup>+</sup>

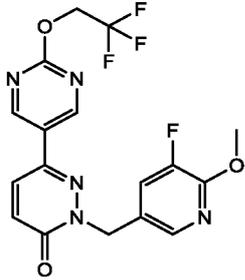
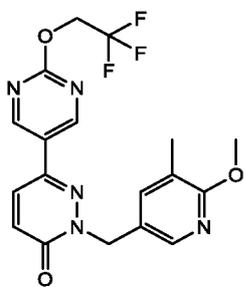
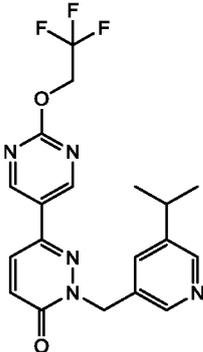
121		<p>6-(2-(2-фтор-2-метилпропокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (s, 2H), 8.54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 8.13 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47, 4.40 (d, J = 41,4 Гц, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,985 мин; MS m/z: 374 [M+H]<sup>+</sup></p>
122		<p>2-((2-циклобутилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 2.40-1.80 (m, 6H); LC/MS Rt = 1,581 мин; MS m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup></p>

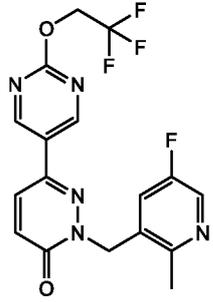
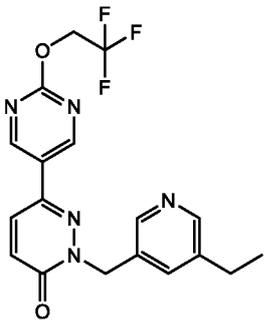
123		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-(метилтио)пропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.65 (dd, <i>J</i><sub>1</sub> = 10,8 Гц, <i>J</i><sub>2</sub> = 5,4 Гц, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i><sub>1</sub> = 10,8 Гц, <i>J</i><sub>2</sub> = 7,8 Гц, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,137 мин; MS m/z: 388 [M+H]<sup>+</sup></p>
124		<p>2-((2-этилтиазол-5-ил)метил)-6-(2-изобутоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H); LC/MS Rt = 1,462 мин; MS m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup></p>

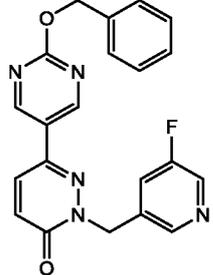
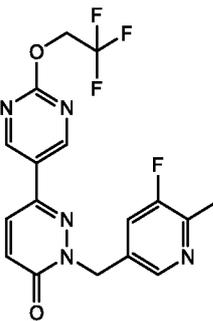
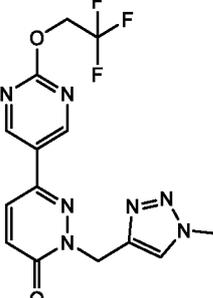
125		<p>2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2-метокси-2-метилпропокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.22 (s, 6H); LC/MS Rt = 1,151 мин; MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup></p>
126		<p>6-(2-(циклобутилметокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H); LC/MS Rt = 1,484 мин; MS m/z: 368 [M+H]<sup>+</sup></p>

127		<p>(R)-6-(2-(втор- бутокси)пиримидин-5- ил)-2-((5- фторпиридин-3- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.07 (s, 2H), 8.54 (t, <i>J</i> = 3,0 Гц, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 2,219 мин; MS m/z: 356 [M+H] <sup>+</sup>
128		<p>2-((5-метоксипиридин- 3-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтоксипирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 2H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.15(d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,301 мин; MS m/z: 394 [M+H] <sup>+</sup>
129		<p>6-(2-(2,2- дифторпропокси)пери мидин-5-ил)-2-((2- этилтиазол-5- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.14 (s, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.70 (t, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1.77 (t, <i>J</i> = 19,5 Гц, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,803 мин; MS m/z: 394 [M+H] <sup>+</sup>

130		<p>6-(2- изобутоксипиримидин -5-ил)-2-((2- метилтиазол-5- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.16 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.27-2.04 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6,6 Гц, 6H); LC/MS Rt = 1,817 мин; MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup></p>
131		<p>2-((5-фторпиримидин-3- ил)метил)-6-(2-(2- метилпрокси-2- d)пиримидин-5- ил)пиридазин-3(2H)- он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.12 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 0.98 (s, 6H); LC/MS Rt = 1,676 мин; MS m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup></p>
132		<p>2-((6-метоксипиримидин- 3-ил)метил)-6-(2- (2,2,2- трифторэтокси)пирим идин-5-ил)пиридазин- 3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 8.28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (q, J = 9,0 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,460 мин; MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup></p>

133		<p>2-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.18 (s, 2H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 11,2; 2,0 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,298 мин; MS m/z: 412 [M+H]<sup>+</sup></p>
134		<p>2-((6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,961 мин; MS m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup></p>
135		<p>2-((5-изопропилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H); LC/MS Rt = 2,011 мин; MS m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup></p>

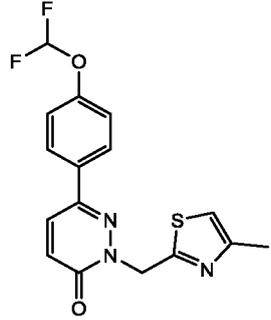
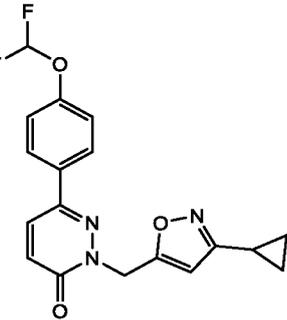
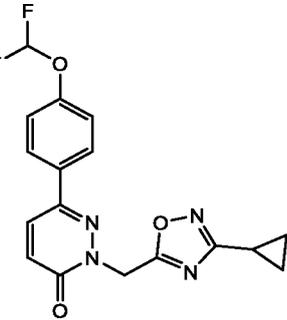
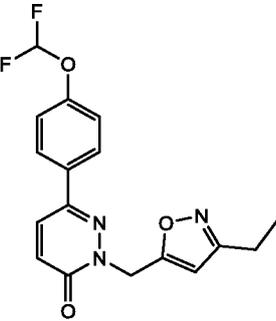
136		<p>2-((5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 9,6; 2,9 Гц, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H); LC/MS Rt = 1,524 мин; MS m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup></p>
137		<p>2-((5-этилпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридазимидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.17-9.16 (m, 2H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.16-5.08 (m, 2H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1.17 (td, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H); LC/MS Rt = 0,704 мин; MS m/z: 392 [M+H]<sup>+</sup></p>

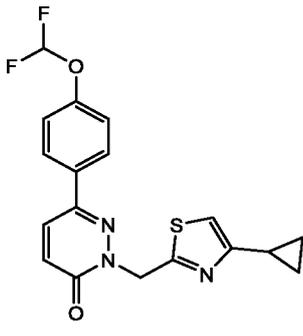
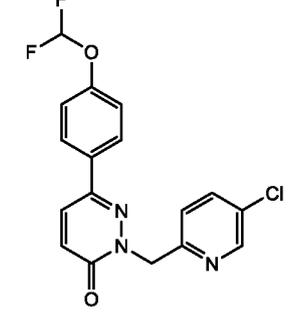
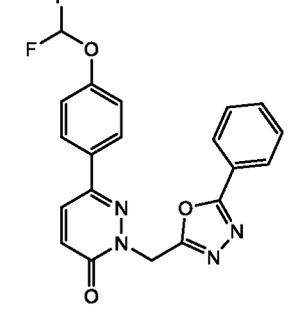
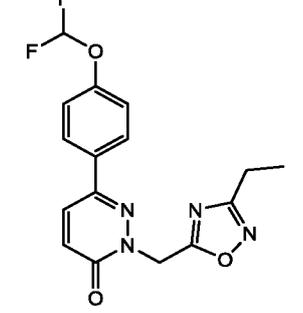
138		<p>6-(2-(бензилокси)пиримидин-5-ил)-2-((5-фторпиридазин-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 2H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 7.86-7.71 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.40 (s, 2H); LC/MS Rt = 1,944 мин; MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup></p>
139		<p>2-((6-этил-5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридазинмидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.18 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12 (q, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LC/MS Rt = 1,626 мин; MS m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup></p>
140		<p>2-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридазинмидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 2H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.01 (s, 3H); LC/MS Rt = 0,904 мин; MS m/z: 368 [M+H]<sup>+</sup></p>

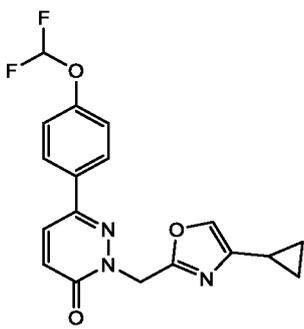
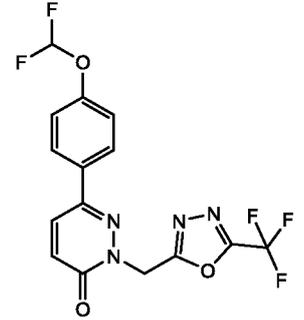
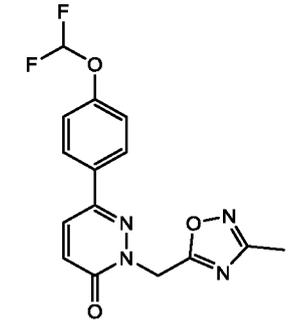
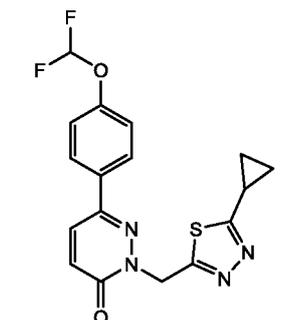
Предложенные в некоторых воплощениях соединения по изобретению приведены ниже в Таблице 2.

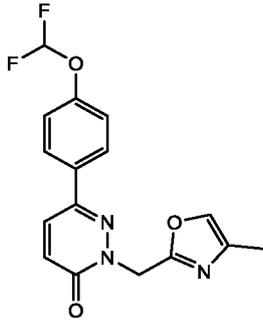
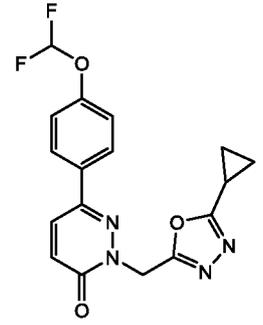
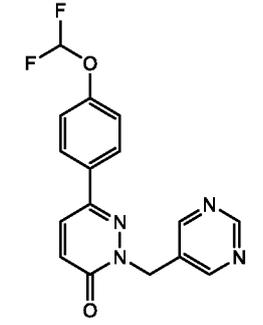
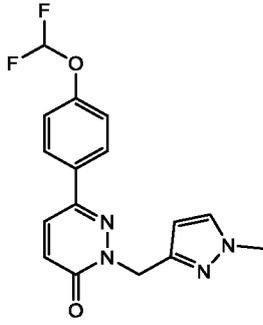
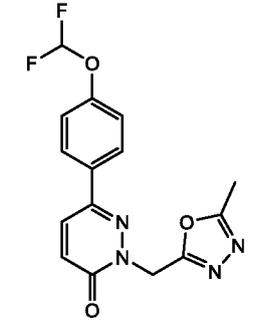
ТАБЛИЦА 2

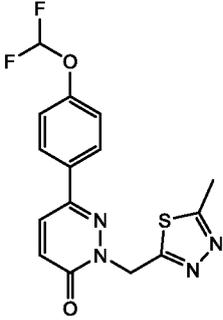
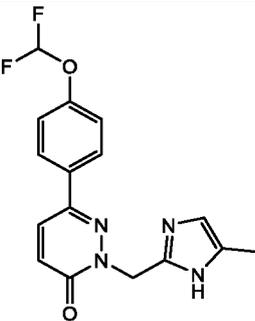
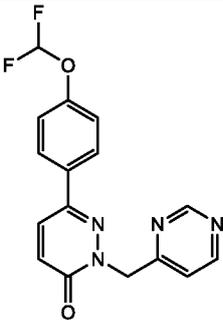
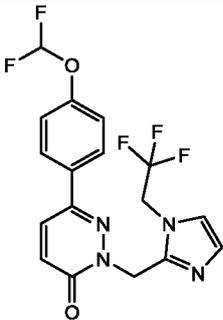
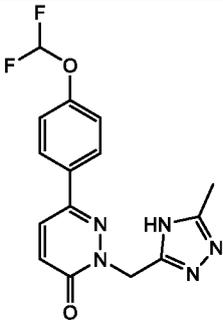
№ соед.	Структура	Название	ЯМР/МС
201		6-(4-(дифторметокси)- фенил)-2-((5-фенил-1,3,4- тиадиазол-2- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он	413,3
202		6-(4- (дифторметокси)фенил)-2- ((3-фенил-1,2,4- оксадиазол-5- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.20 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 7,6 Гц, 4H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46-7.16 (m, 4H), 5.79 (s, 3H); LC/MS (ESI): 397 [M+H] <sup>+</sup>
203		2-(бензо[d]оксазол-2- илметил)-6-(4- (дифторметокси)фенил)пи ридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 6H), 5.69 (s, 2H); LC/MS (ESI): 370 [M+H] <sup>+</sup>
204		6-(4- (дифторметокси)фенил)-2- ((3-метилизоксазол-5- ил)метил)пиридазин- 3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7.52-7.12 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); LC/MS (ESI): 334 [M+H] <sup>+</sup>

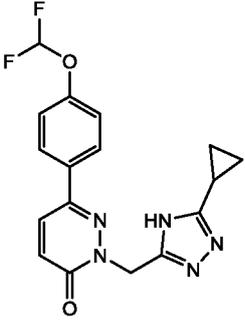
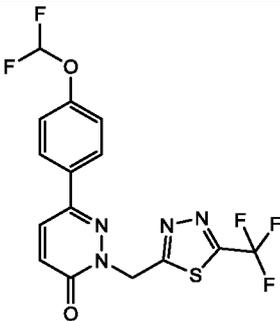
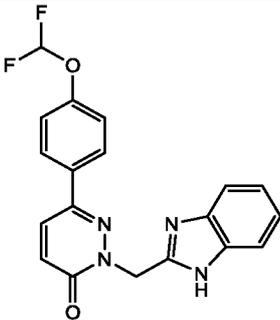
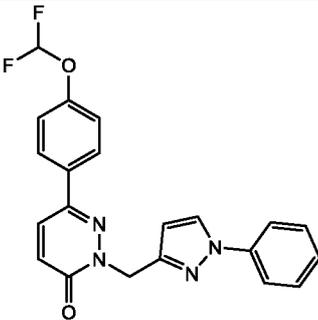
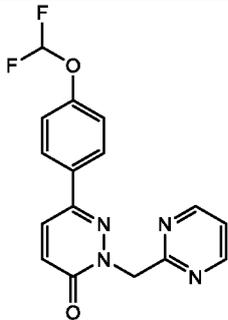
205		6-(4-(difторметокси)фенил)-2-((4-метилтиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.14-7.95 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LC/MS (ESI): 350 [M+H] <sup>+</sup>
206		2-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H); LC/MS (ESI): 360 [M+H] <sup>+</sup>
208		2-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.58-7.09 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H); LC/MS (ESI): 361 [M+H] <sup>+</sup>
209		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.16 (d, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.58-7.16 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.65 (q, 2H), 1.22 (t, 3H); 348,2

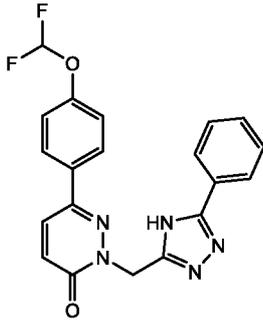
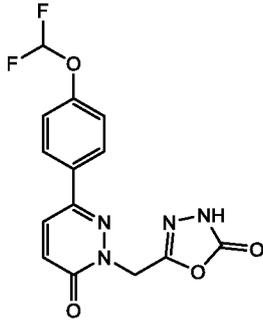
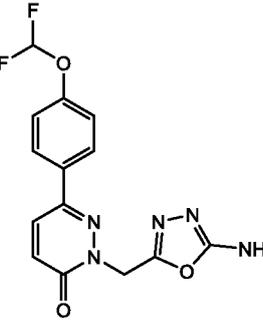
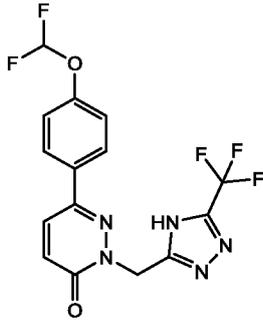
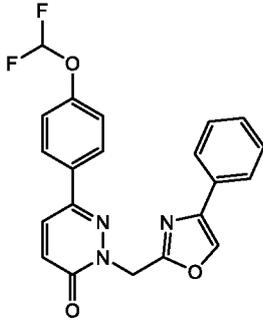
210		2-((4-циклопропилтиазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.60-7.05 (m, 5H), 5.55 (s, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 0.91-0.76 (m, 4H); LC/MS (ESI): 376 [M+H] <sup>+</sup>
211		2-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц): δ 8.56 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.95-7.91 (m, 3H), 7.52-7.12 (m, 5H), 5.46 (s, 2H); 364,2
212		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.21 (d, 1H), 8.05-7.98 (m, 4H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.58-7.19 (m, 4H), 5.77 (s, 2H); 397,3
213		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц): δ 7.79-7.70 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.57 (t, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.76 (q, 2H), 1.31 (t, 3H); 349,3

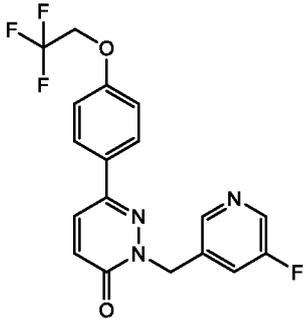
214		2-((4-циклопропил-оксазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 7.77-7.74 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H); 360,3
215		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц): δ 7.78-7.71 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 5.71 (s, 2H); 389,2
216		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 335,1
217		2-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.14 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.54-7.16 (m, 4H), 5.70-5.68 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 2H); 377,2

218		6-(4-(difторметокси)фенил)-2-((4-метилоксазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	%. <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.17 (d, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58-7.16 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); 334,3
219		2-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-(difторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.15 (d, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.55-7.15 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H); 361,2
220		6-(4-(difторметокси)фенил)-2-(пириимидин-5-илметил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 331,1
221		6-(4-(difторметокси)фенил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 333,1
222		6-(4-(difторметокси)фенил)-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.19 (d, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.58-7.19 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); 335,2

223		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 8.14 (d, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.54-7.17 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 2.70 (s, 3H); 351,2
224		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	m/z = 333,2 (M+H)
225		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(пириимидин-4-илметил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 331,1
226		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 401,1
227		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он	[M+H] <sup>+</sup> 334,1

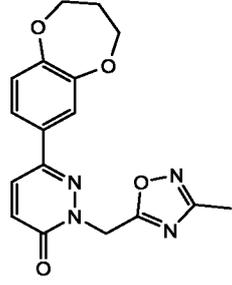
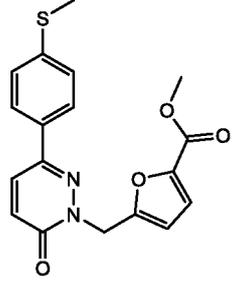
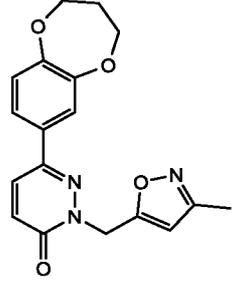
228		<p>2-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 360,1</p>
229		<p>6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8.21 (d, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.59-7.21 (m, 4H), 5.95 (s, 2H); 405,1</p>
230		<p>2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>m/z = 369,2 (M+H)</p>
231		<p>6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 395,2</p>
232		<p>6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(пиримидин-2-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 331,1</p>

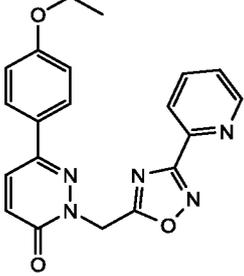
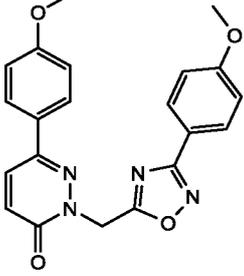
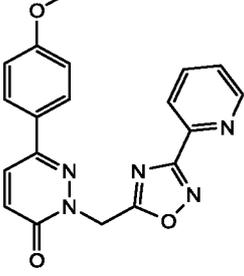
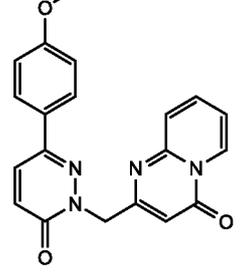
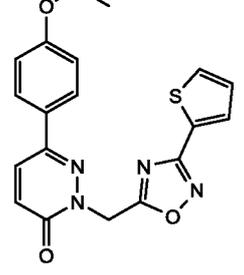
233		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 394,1
234		5-((3-(4-(дифторметокси)фенил)-6-оксопиридазин-1(6Н)-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он	m/z = 337,2 (M+H)
235		2-((5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3(2Н)-он	m/z = 336,1 (M+H)
236		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 388,1
237		6-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((4-фенилоксазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он	m/z = 396,3 (M+H)

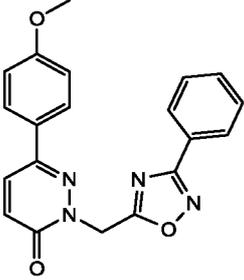
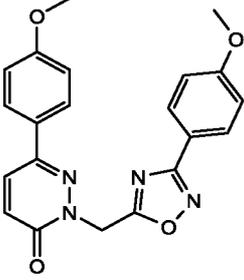
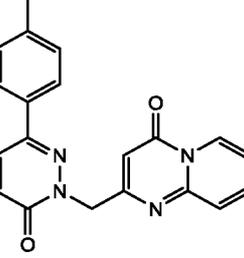
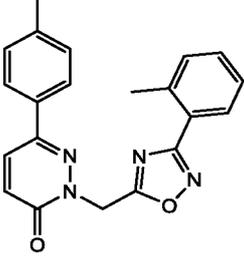
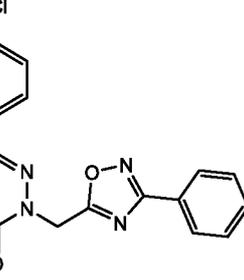
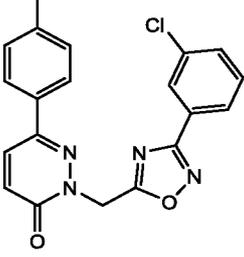
238		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пиридазин-3(2Н)-он	[M+H] <sup>+</sup> 380,1
-----	---	---	--------------------------

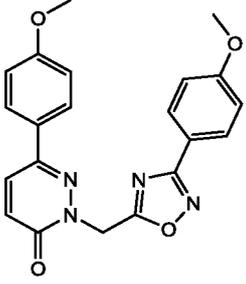
В некоторых воплощениях, соединения, применяемые в способах, описанных в данной заявке, могут быть выбраны из имеющихся в продаже соединений, в том числе соединений, описанных в Таблице 3. Проводили тестирование соединений из Таблиц 3 и 4, и в приведенных в этом описании Таблицах 5 и 6 представлены данные по IC<sub>50</sub>. А означает значение IC<sub>50</sub> меньше или равное 10 мкМ; В означает значение IC<sub>50</sub> больше 10 мкМ и меньше 100 мкМ; С означает значение IC<sub>50</sub> больше 100 мкМ.

ТАБЛИЦА 3

№ соед.	Структура	Название
301		6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он
302		метил-5-((3-(4-(метилтио)фенил)-6-оксопиридазин-1(6Н)-ил)метил)фуран-2-карбоксилат
303		6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2Н)-он

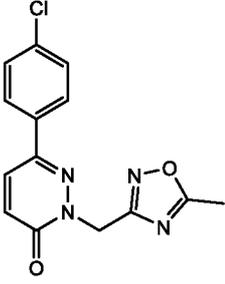
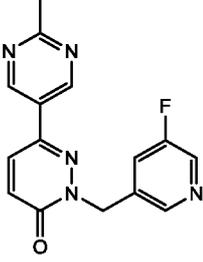
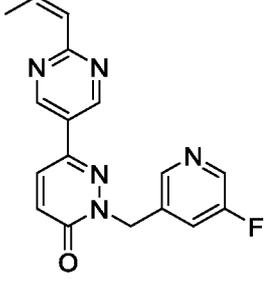
304		6-(4-этоксифенил)-2-((3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
305		6-(4-метоксифенил)-2-((3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
306		6-(4-метоксифенил)-2-((3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
307		2-((3-(4-метоксифенил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он
308		6-(4-этоксифенил)-2-((3-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он

309		6-(4-метоксифенил)-2-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
310		6-(4-метоксифенил)-2-((3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
311		2-((6-оксо-3-( <i>n</i> -толил)пиридазин-1(6H)-ил)метил)-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он
312		6-( <i>n</i> -толил)-2-((3-( <i>o</i> -толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
313		6-(4-хлорфенил)-2-((3-( <i>n</i> -толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
314		2-((3-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-( <i>n</i> -толил)пиридазин-3(2H)-он

315		6-(4-метоксифенил)-2-((3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
-----	---	--

В некоторых воплощениях, соединения для применения в способах, описанных в данной заявке, включают соединения из Таблицы 4 или их соли.

ТАБЛИЦА 4

№ соединения	Структура	Название
350		6-(4-хлорфенил)-2-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он
351		2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он
352		(Z)-2-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он

Значения IC<sub>50</sub> для соединений по изобретению в случае скелетных мышц

5 представлены в Таблице 5.

ТАБЛИЦА 5

№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>
1	A	11	A	22	A
2	A	12	A	23	C

<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
3	A	13	A	24	C
4	A	14	A	25	C
5	A	15	C	26	A
6	A	16	C	27	A
7	A	17	A	28	A
8	A	18	C	30	A
9	A	19	C	31	A
10	B	20	B	32	A
33	A	44	B	55	A
34	A	45	B	56	A
36	A	46	C	57	B
37	A	47	C	58	A
38	A	49	C	59	A
39	A	50	A	60	A
40	A	51	A	61	A
41	A	52	A	64	A
42	B	53	A	65	A
43	B	54	A	66	A
67	A	77	A	87	A
68	A	78	C	88	A
69	A	79	A	89	A
70	A	80	C	90	A
71	A	81	C	91	A
72	A	82	B	92	A
73	A	83	B	94	A
74	A	84	C	95	A
75	A	85	B	96	A
76	A	86	C	97	A

<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
99	A	109	A	119	A
100	A	110	A	120	A
101	A	111	A	121	A
102	A	112	A	122	A
103	A	113	A	123	A
104	A	114	A	124	A
105	A	115	A	125	A
106	A	116	A	126	A
107	C	117	A	127	A
108	A	118	A	128	A
129	A	205	A	216	B
130	A	206	A	217	B
131	A	208	A	218	B
132	A	209	A	219	B
137	A	210	A	220	B
138	A	211	B	221	B
201	A	212	B	222	B
202	A	213	B	223	B
203	A	214	B	224	C
204	A	215	B	225	C
226	C	236	C	309	A
227	C	237	B	310	A
228	C	238	A	311	B
229	C	301	C	312	A
230	C	302	B	313	B
231	C	304	A	314	C
232	C	305	A	315	A
233	C	306	B	350	C
234	C	307	B	351	B

№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>
235	С	308	А	352	А

А означает значение IC<sub>50</sub> меньше или равное 10 мкМ; В означает значение IC<sub>50</sub> больше 10 мкМ и меньше 100 мкМ; С означает значение IC<sub>50</sub> больше 100 мкМ.

Некоторые соединения по изобретению имеют значения IC<sub>50</sub> в случае сердечных мышц, которые представлены в Таблице 6.

5 **ТАБЛИЦА 6**

№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>
1	В	11	С	22	С
2	С	12	В	23	С
3	С	13	С	24	С
4	С	14	С	25	С
5	С	15	С	26	В
6	С	16	С	27	А
7	В	17	С	28	В
8	С	18	С	30	В
9	С	19	С	31	С
10	С	20	С	32	С
33	С	44	С	54	С
34	С	45	С	55	В
36	С	46	С	56	С
37	С	47	С	57	С
38	А	48	С	58	С
39	С	49	С	59	С
40	С	50	В	60	С
41	С	51	С	61	С
42	С	52	В	65	С
43	С	53	С	66	С
67	В	77	В	88	С
68	В	78	С	89	С

69	B	79	C	90	C
70	C	80	C	91	C
71	C	81	C	92	C
72	C	82	C	94	A
73	C	83	C	95	B
74	C	84	C	96	C
75	C	86	C	99	C
76	C	87	B	100	C
101	C	113	C	123	C
102	C	114	C	124	C
103	C	115	B	125	C
104	C	116	C	126	C
105	C	117	C	127	C
106	B	118	C	128	C
109	C	119	B	129	C
110	C	120	B	130	C
111	C	121	C	131	C
112	B	122	C	132	B
137	C	210	B	220	C
138	C	211	C	221	C
201	C	212	C	222	C
202	C	213	C	223	C
203	C	214	C	224	C
204	C	215	C	225	C
205	B	216	C	226	C
206	C	217	C	227	C
208	C	218	C	228	C
209	C	219	C	229	C

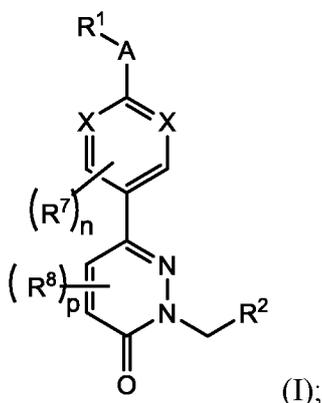
230	C	302	C	313	C
231	C	304	D	314	C
232	C	305	D	315	C
233	C	306	D	350	C
234	C	307	D	352	C
235	C	308	C		
236	C	309	C		
237	C	310	C		
238	C	311	D		
301	C	312	C		

А означает значение  $IC_{50}$  меньше или равное 10 мкМ; В означает значение  $IC_{50}$  больше 10 мкМ и меньше 100 мкМ; С означает значение  $IC_{50}$  больше 100 мкМ; D означает значение  $IC_{50}$  больше 60 мкМ.

Несмотря на то, что в данной заявке показаны и описаны предпочтительные воплощения настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие воплощения приведены только в качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены теперь могут быть выполнены специалистами в данной области техники без отклонения от сущности изобретения. Следует понимать, что при осуществлении данного изобретения на практике могут быть применены различные варианты, альтернативные воплощениям изобретения, описанным в данной заявке. Подразумевается, что приведенная далее формула изобретения определяет объем данного изобретения и что тем самым охватываются способы и структуры, попадающие в объем этой формулы изобретения, и их эквиваленты.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



или его соль, где:

каждый X независимо выбран из C(R<sup>3</sup>), N и N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>), при этом по меньшей мере один X представляет собой N или N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>);

A выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> выбран из:

C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>10</sup>), -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, при этом указанные C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; или

R<sup>1</sup> вместе с R<sup>3</sup> образуют 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или C<sub>5-10</sub>карбоцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>5</sup> образуют 3-10-членный гетероцикл или C<sub>3-10</sub>карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или C<sub>3-10</sub>карбоцикл возможно замещен

одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  каждый независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила и  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

n равно 0, 1 или 2; и

r равно 0, 1 или 2.

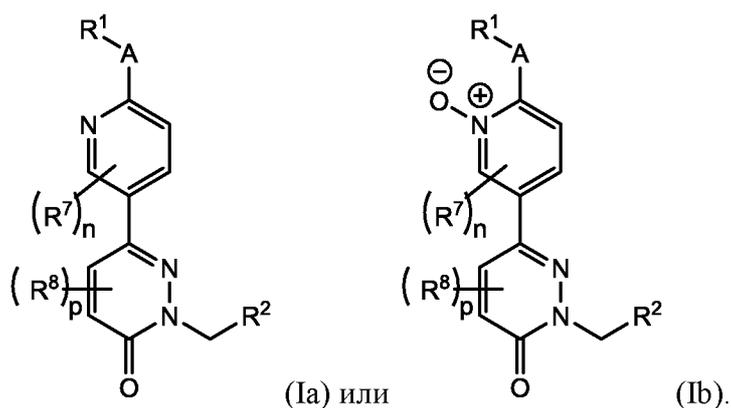
**2.** Соединение или соль по п. 1, где  $R^1$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

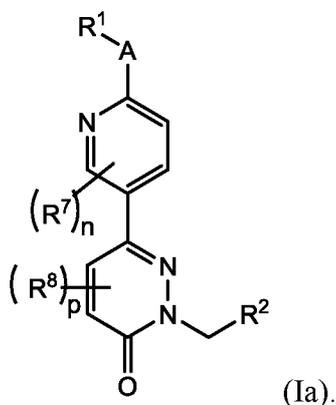
$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; или

$R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ .

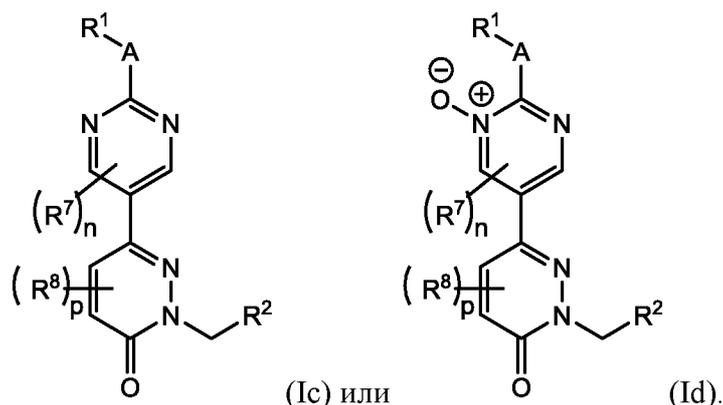
3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ia) или формулой (Ib):



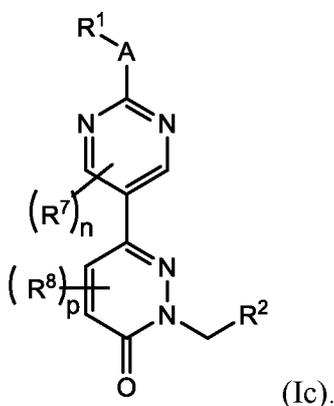
4. Соединение или соль по п. 3, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ia):



5. Соединение или соль по п. 1 или 2, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ic) или формулой (Id):



6. Соединение или соль по п. 5, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ic):



7. Соединение или соль по любому из п.п. 1-6, где А выбран из -O-, -S- и -NR<sup>4</sup>-.

8. Соединение или соль по п. 7, где А представляет собой -O-.

9. Соединение или соль по п. 7, где А представляет собой -NR<sup>4</sup>-.

10. Соединение или соль по любому из п.п. 1-9, где R<sup>1</sup> выбран из:

C<sub>1-5</sub>алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -CN, C<sub>3-7</sub>карбоцикла и 3-7-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-7</sub>карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>; и

C<sub>3-7</sub>карбоцикла, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или

или R<sup>1</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 3-6-членный гетероцикл, при этом указанный 3-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R<sup>9</sup>.

11. Соединение или соль по п. 10, где R<sup>1</sup> выбран из:

$C_{1-5}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{3-5}$ карбоцикла и 3-5-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-5}$ карбоцикл и 3-5-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

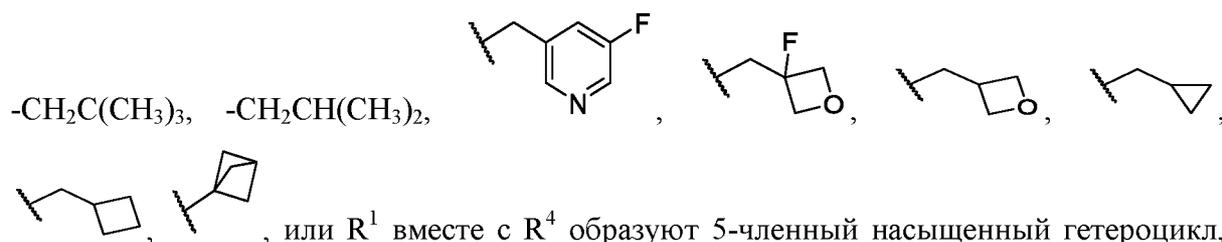
насыщенного  $C_4-C_6$ карбоцикла; или

$R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более  $R^9$ ;

при этом  $R^9$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$  и  $-CN$ .

**12.** Соединение или соль по п. 10, где  $R^1$  выбран из:

$-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  
 $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCF_3$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  
 $-CH_2CH(CH_3)SCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,



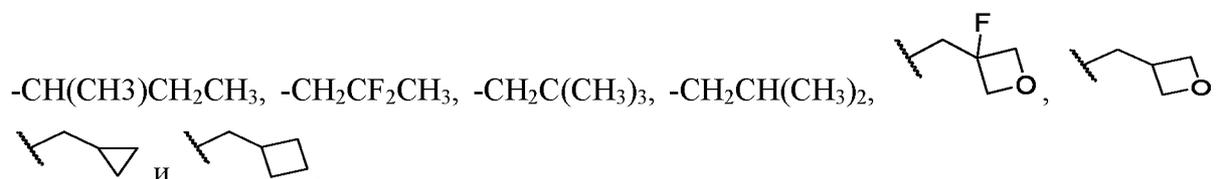
**13.** Соединение или соль по любому из п.п. 1-9, где  $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ .

**14.** Соединение или соль по п. 13, где  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ .

15. Соединение или соль по п. 14, где  $R^1$  выбран из  $C_{1-5}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{3-5}$ карбоцикла и 3-5-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-5}$ карбоцикл и 3-5-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ .

16. Соединение или соль по п. 15, где  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена.

17. Соединение соли по п. 15, где  $R^1$  выбран из  $-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCF_3$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)SCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,



18. Соединение или соль по п. 17, где  $R^1$  выбран из:  $-CHF_2$  и  $-CH_2CF_3$ .

19. Соединение или соль по п. 18, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

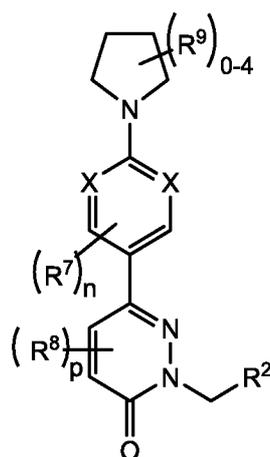
20. Соединение или соль по любому из п.п. 1-9, где  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ .

21. Соединение или соль по п. 20, где  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-6-членный гетероцикл, при этом указанный 3-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ .

22. Соединение или соль по п. 21, где  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более  $R^9$ .

23. Соединение или соль по п. 20, где  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 5-членный насыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{1-3}$ галогеналкила.

24. Соединение или соль по п. 20, где соединение представлено:



**25.** Соединение или соль по любому из п.п. 1-11, 13-16, 20-22 или 24, где каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$  и  $-CN$ .

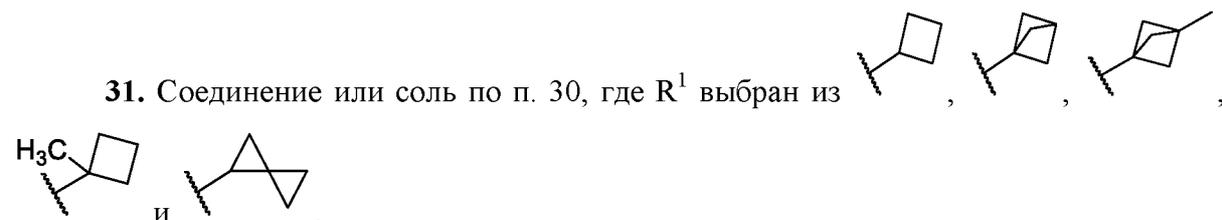
**26.** Соединение или соль по п. 25, где каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из галогена и  $-OR^{10}$ ; и  $C_{1-3}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ .

**27.** Соединение или соль по п. 26, где каждый  $R^9$  в  $R^1$  независимо выбран из  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  и  $=O$ .

**28.** Соединение или соль по любому из п.п. 1-9, где  $R^1$  представляет собой  $C_{3-10}$ карбоцикл, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и  $C_{1-6}$ галогеналкила.

**29.** Соединение или соль по п. 28, где  $R^1$  выбран из возможно замещенного  $C_4-C_6$ циклоалкила.

**30.** Соединение или соль по п. 29, где  $R^1$  выбран из возможно замещенного насыщенного  $C_4-C_6$ циклоалкила.



32. Соединение или соль по п. 31, где  $R^1$  представляет собой



33. Соединение или соль по любому из п.п. 1-32, где  $R^2$  выбран из возможно замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила.

34. Соединение или соль по п. 33, где  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, изотиазола, тетразола, пиразола, пиррола, фурана, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, тетразина, бензоксазола, бензотиазола, бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

35. Соединение или соль по п. 34, где  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, тетразола, пиразола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиазина, бензоксазола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

36. Соединение или соль по любому из п.п. 1-35, где  $R^2$  не замещен ни по одному из двух орто-положений у  $R^2$  относительно точки соединения с остальной частью молекулы.

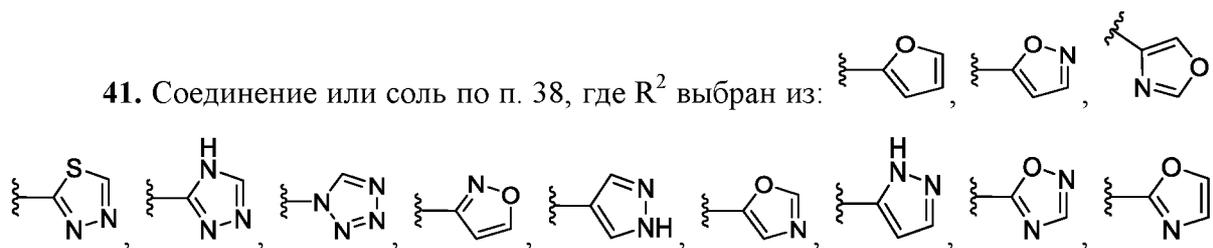
37. Соединение или соль по любому из п.п. 1-35, где  $R^2$  не замещен карбоциклом или гетероциклом ни по одному из двух орто-положений у  $R^2$ .

38. Соединение или соль по любому из п.п. 33, 36 или 37, где  $R^2$  выбран из возможно замещенного 5-членного гетероарила.

39. Соединение или соль по п. 38, где  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, тетразола, пиразола, оксадиазола, тиазола, изоксазола, тиadiaзола, каждый из которых возможно замещен.

40. Соединение или соль по п. 39, где  $R^2$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, пиразола, оксадиазола, тиазола, изоксазола, тиadiaзола, каждый из которых возможно замещен.

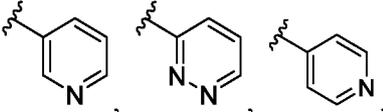
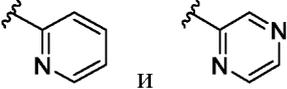
41. Соединение или соль по п. 38, где  $R^2$  выбран из:





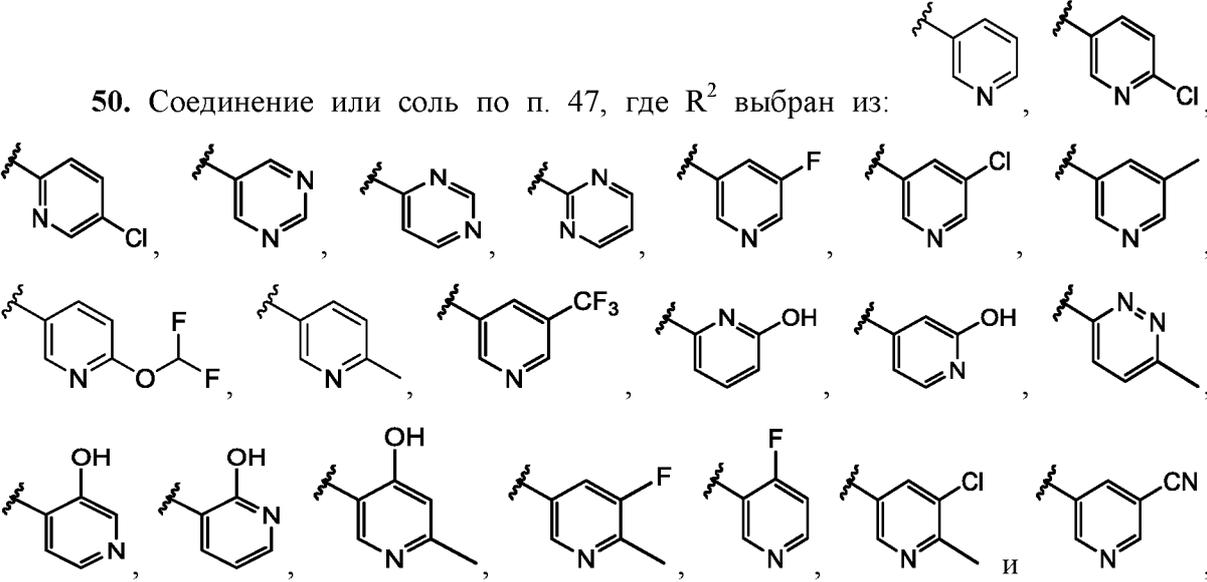


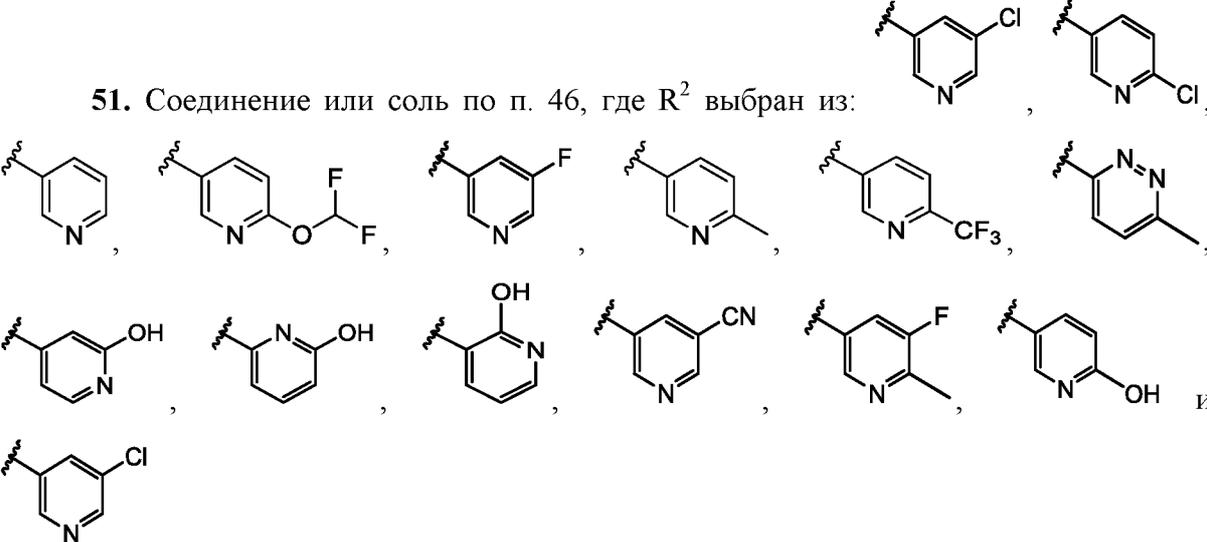


49. Соединение или соль по п. 48, где  $R^2$  выбран из , , каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-CN$ , и заместитель у атома азота пиридила возможно выбран из  $-O^-$ ; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $-OR^{10}$ .

50. Соединение или соль по п. 47, где  $R^2$  выбран из: , любой из которых возможно замещен.

51. Соединение или соль по п. 46, где  $R^2$  выбран из: 

52. Соединение или соль по любому из п.п. 1-32, где  $R^2$  выбран из возможно замещенного бициклического гетероарила.

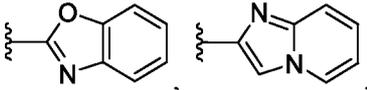
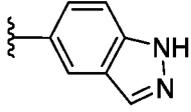
53. Соединение или соль по любому из п.п. 33, 36 или 37, где  $R^2$  выбран из возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила.

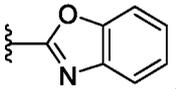
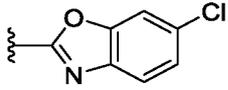
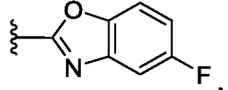
54. Соединение или соль по п. 53, где  $R^2$  выбран из бензоксазола, бензотиазола, бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

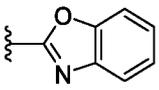
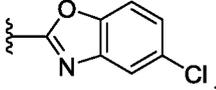
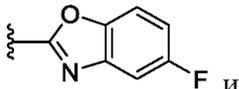
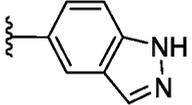
55. Соединение или соль по п. 53, где  $R^2$  выбран из бензоксазола, бензотиазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

56. Соединение или соль по п. 53, где  $R^2$  выбран из бензоксазола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

57. Соединение или соль по п. 56, где  $R^2$  выбран из возможно замещенного бензоксазола.

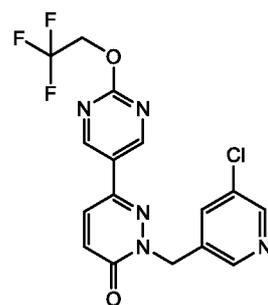
58. Соединение или соль по п. 56, где  $R^2$  выбран из:  ,  , каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  и  $-CN$ .

59. Соединение или соль по п. 52, где  $R^2$  выбран из:  ,  и  , каждый из которых возможно замещен.

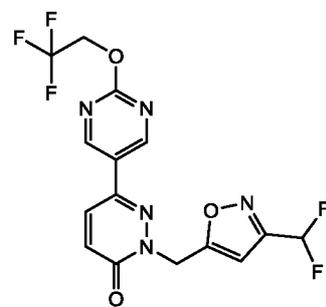
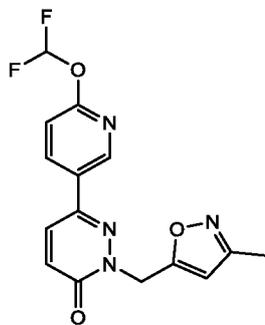
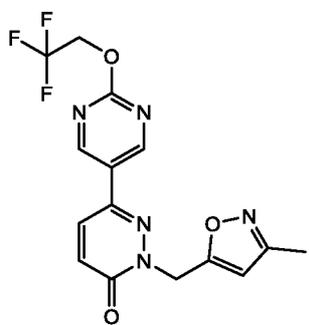
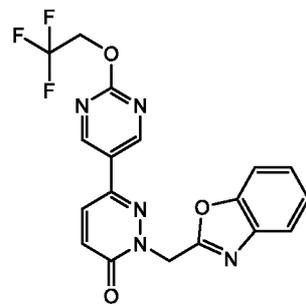
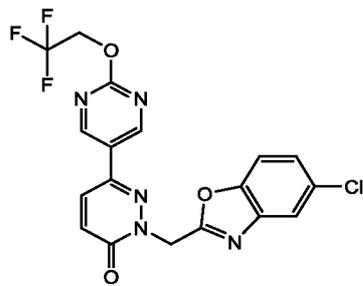
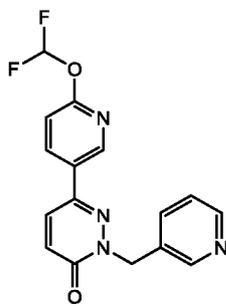
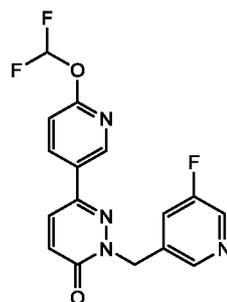
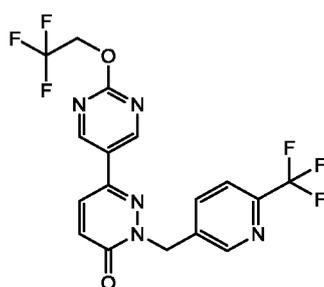
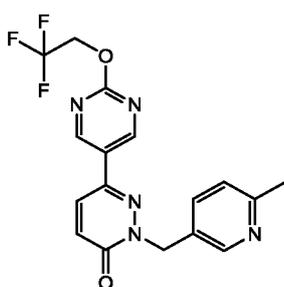
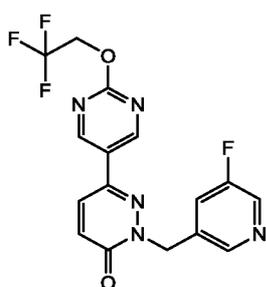
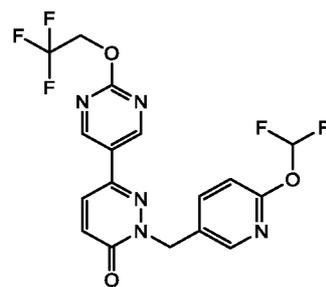
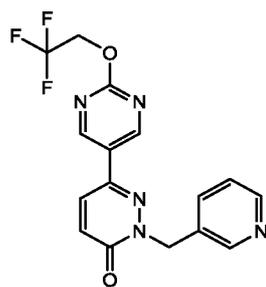
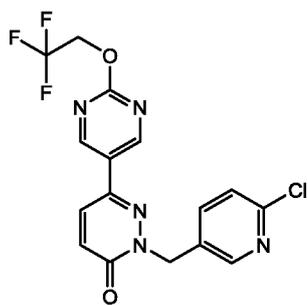
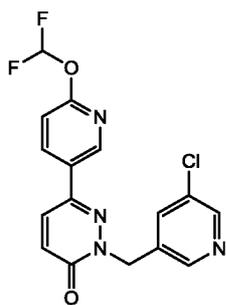
60. Соединение или соль по п. 58, где  $R^2$  выбран из:  ,  ,  и  .

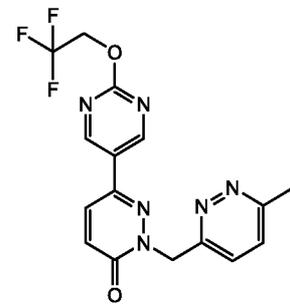
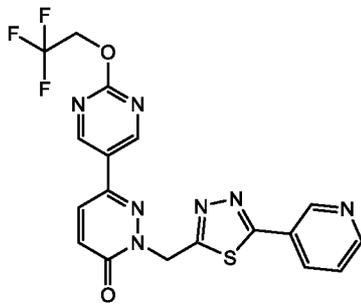
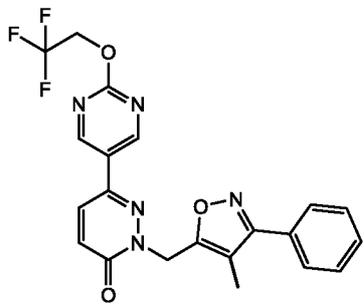
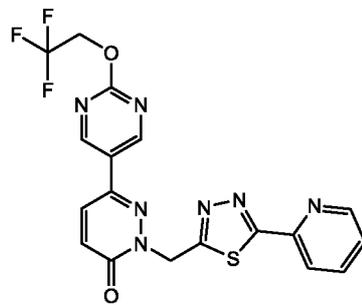
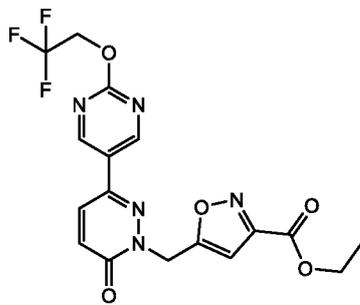
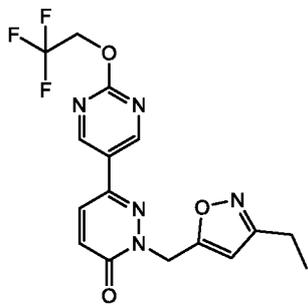
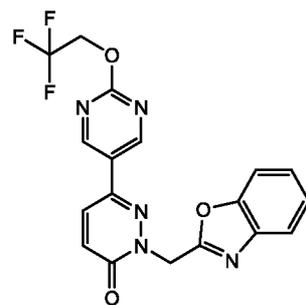
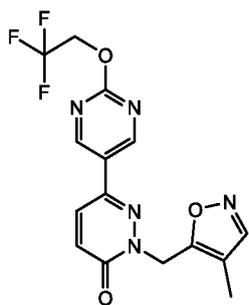
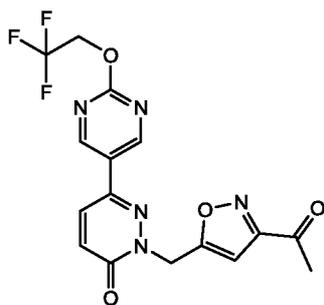
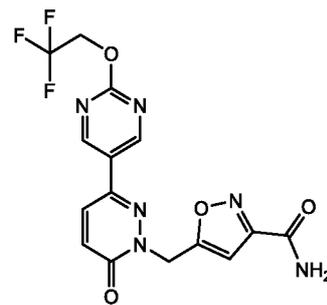
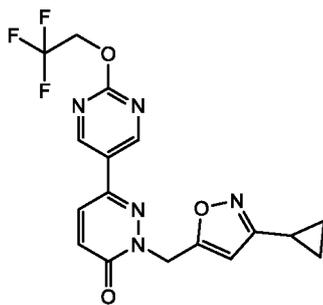
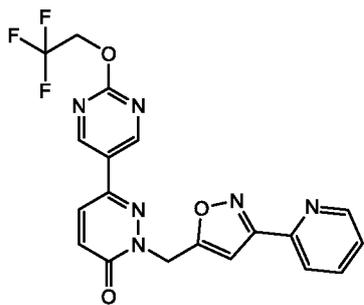
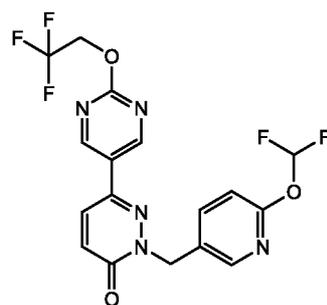
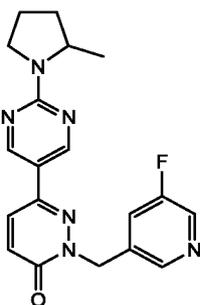
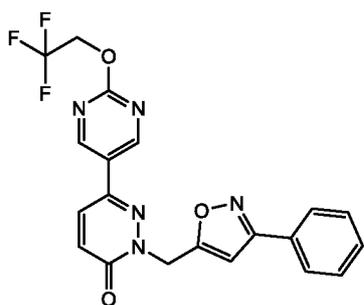
61. Соединение или соль по любому из п.п. 1-60, где  $n$  равно 0.

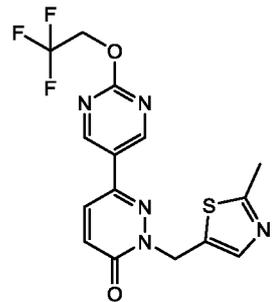
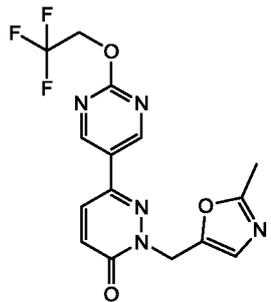
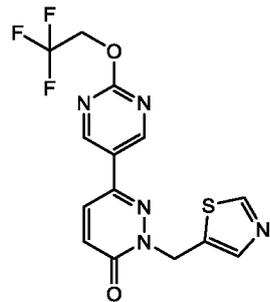
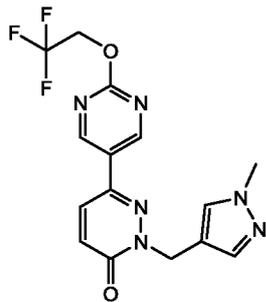
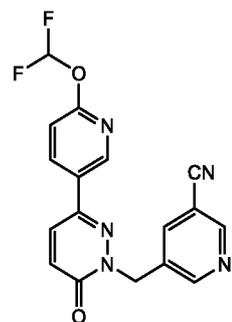
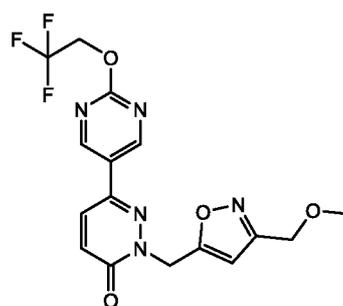
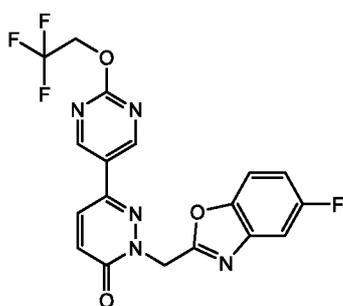
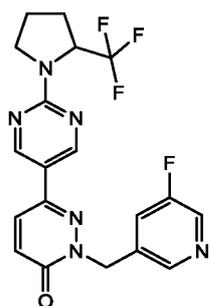
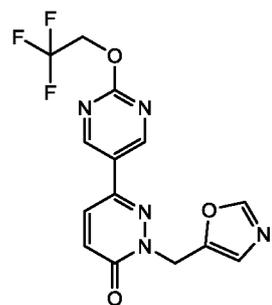
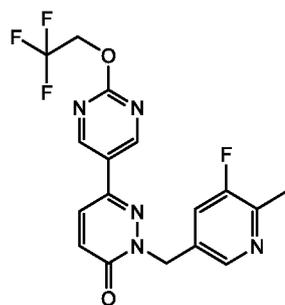
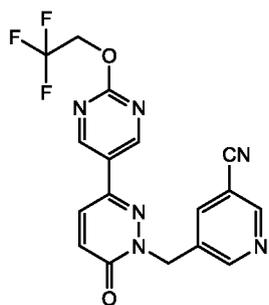
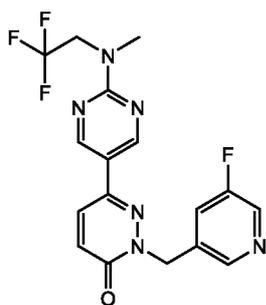
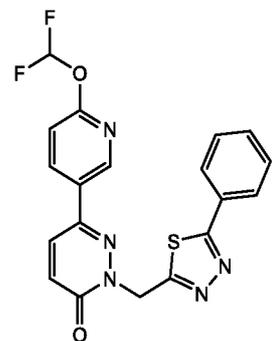
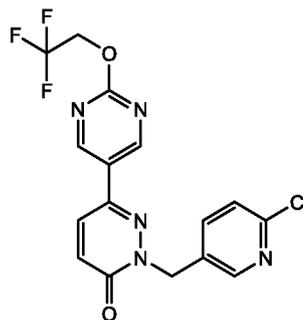
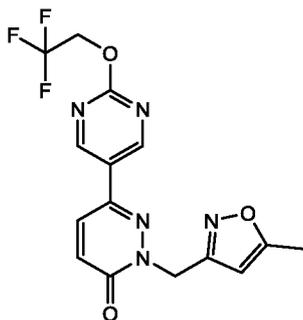
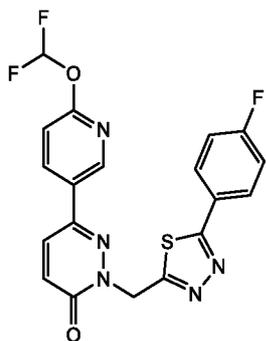
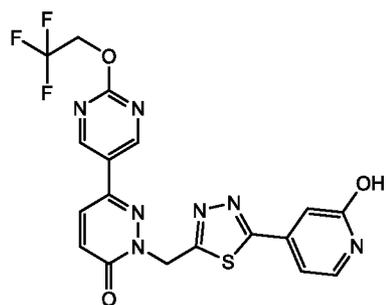
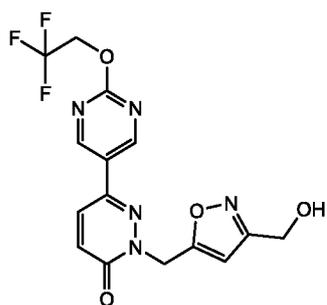
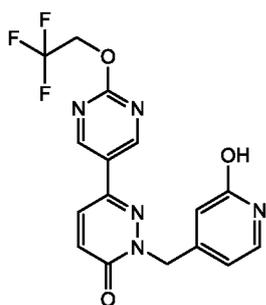
62. Соединение или соль по любому из п.п. 1-61, где  $p$  равно 0.



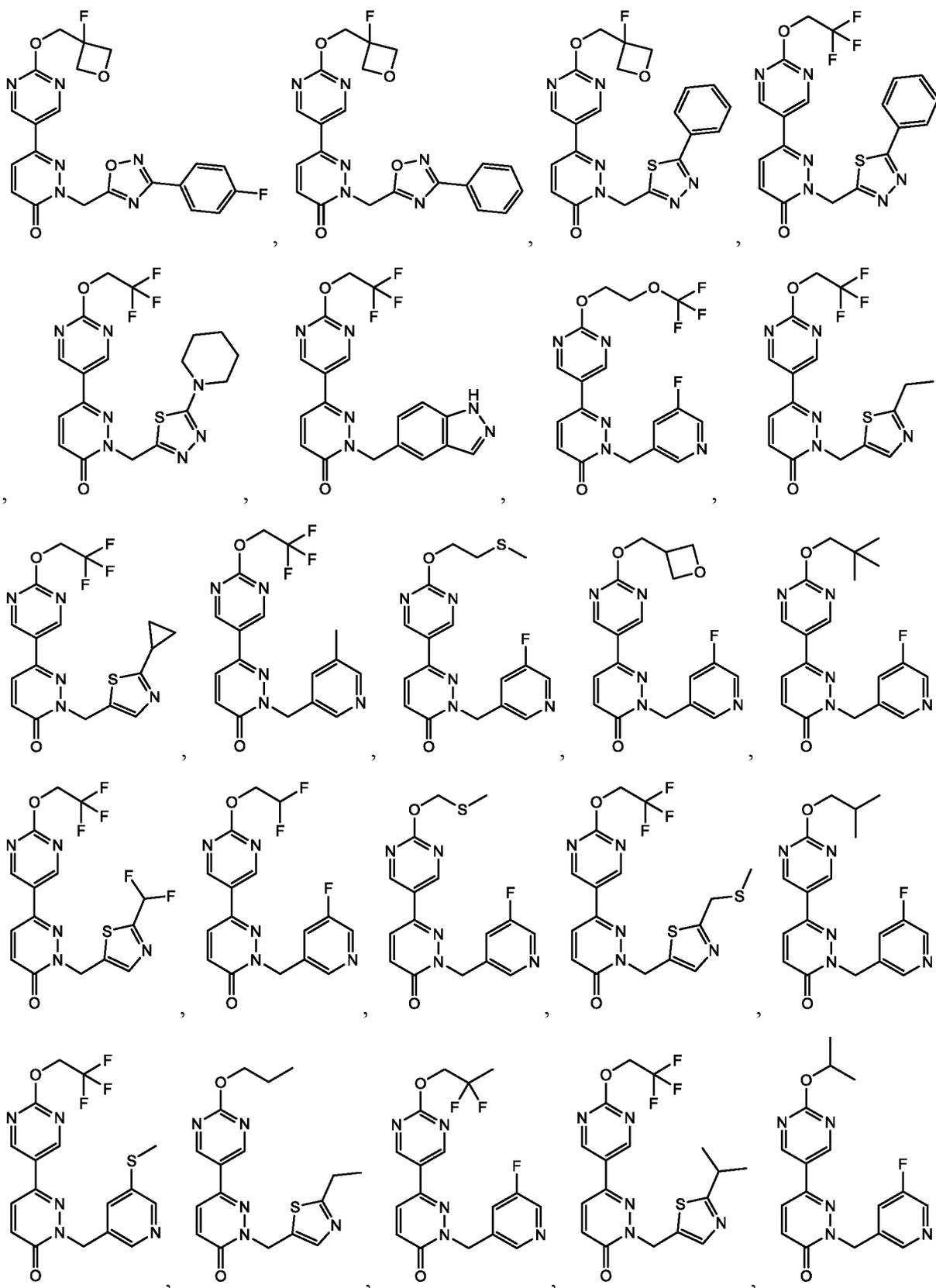
63. Соединение или соль по п. 1, выбранные из:

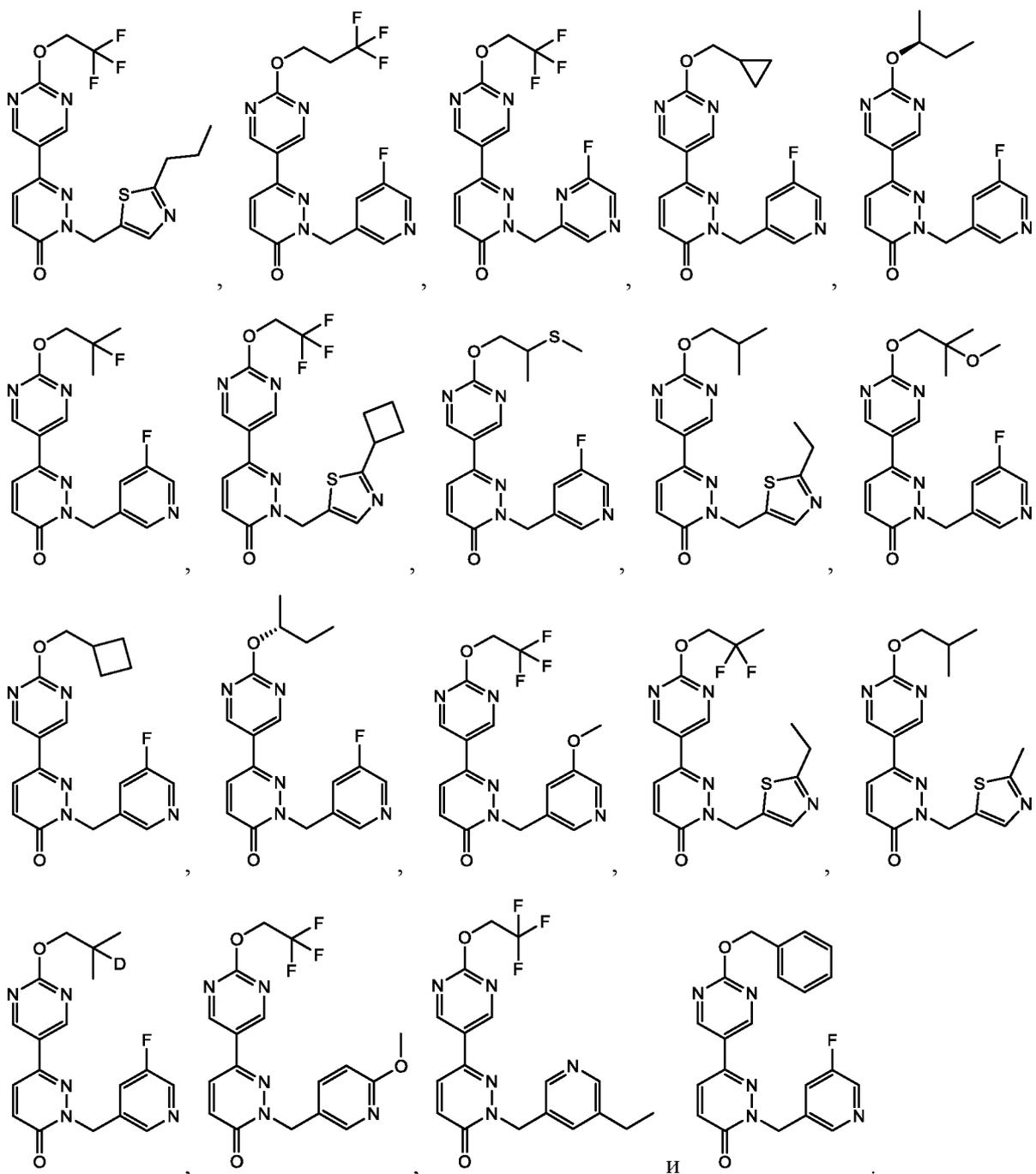


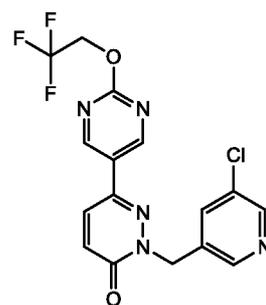




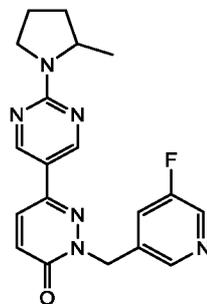
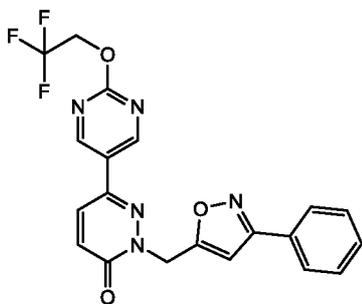
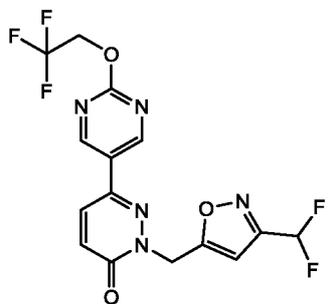
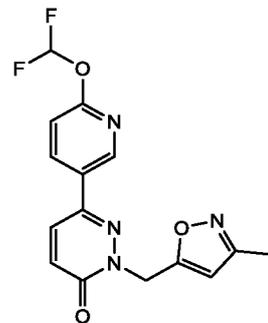
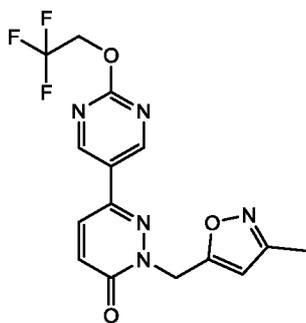
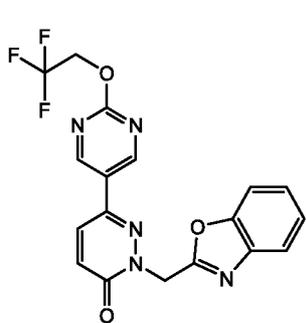
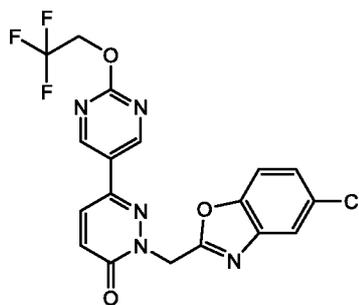
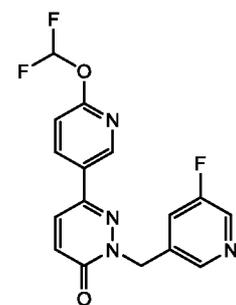
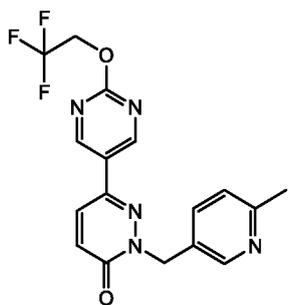
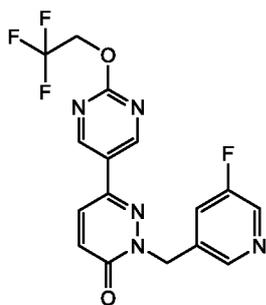
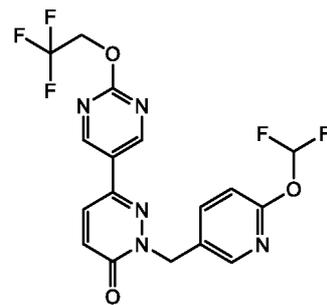
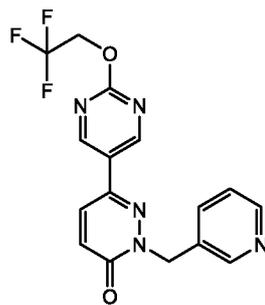
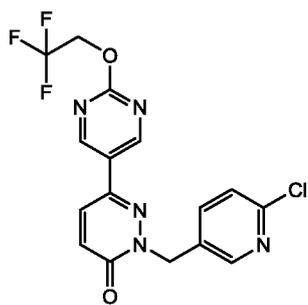
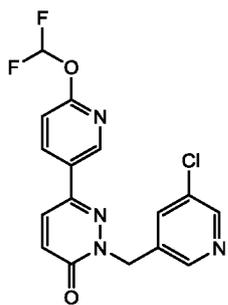


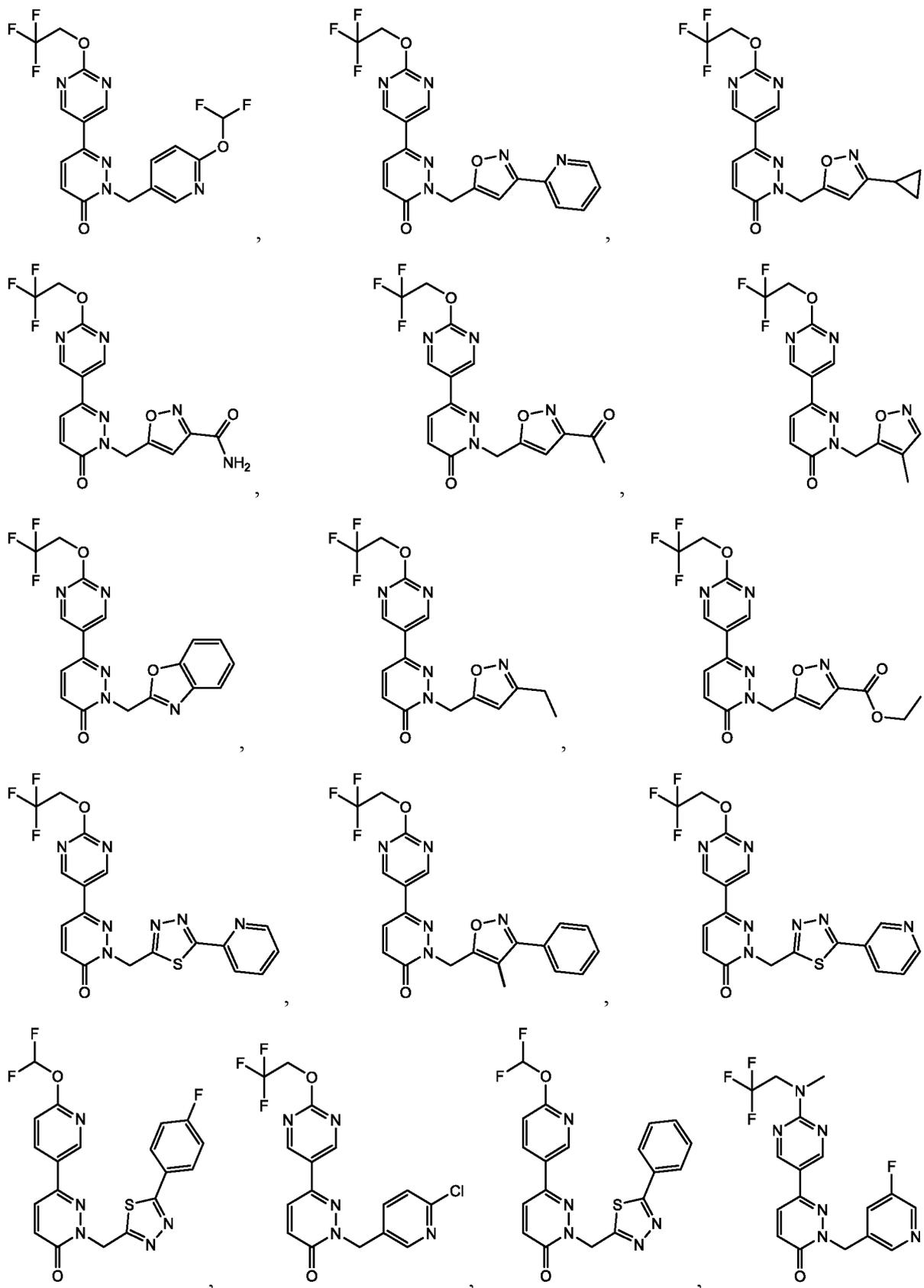




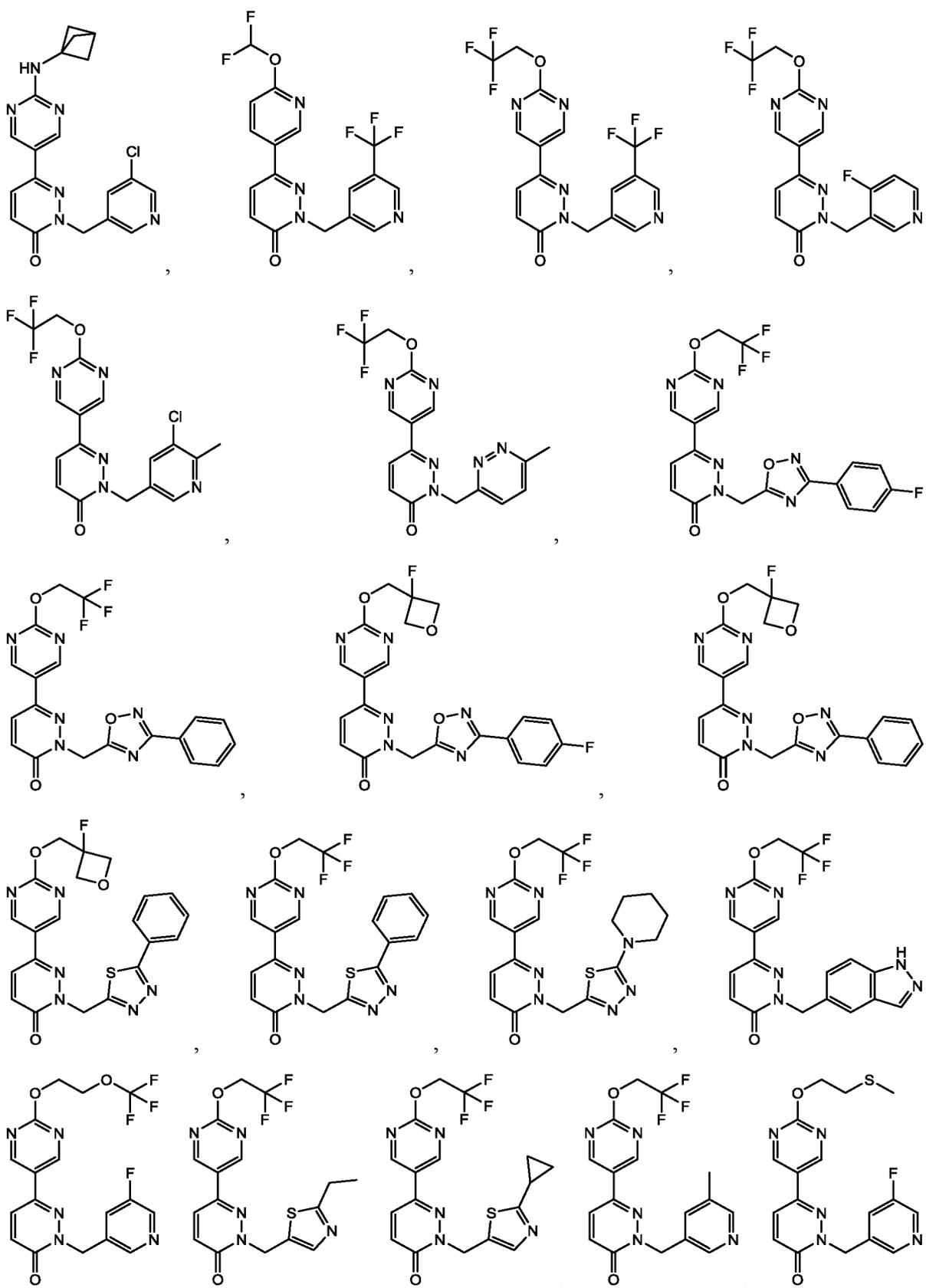


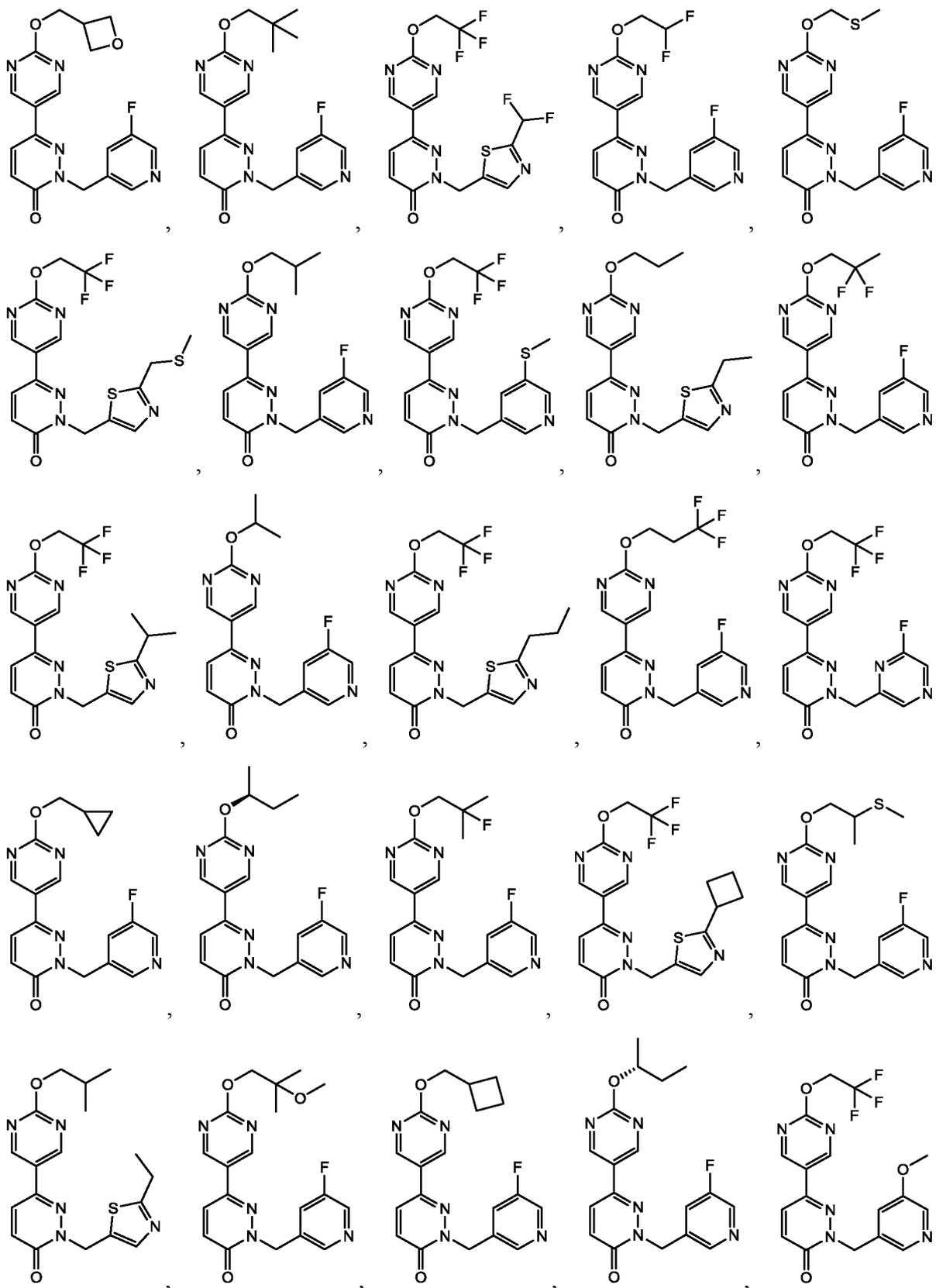
64. Соединение или соль по п. 1, выбранные из:

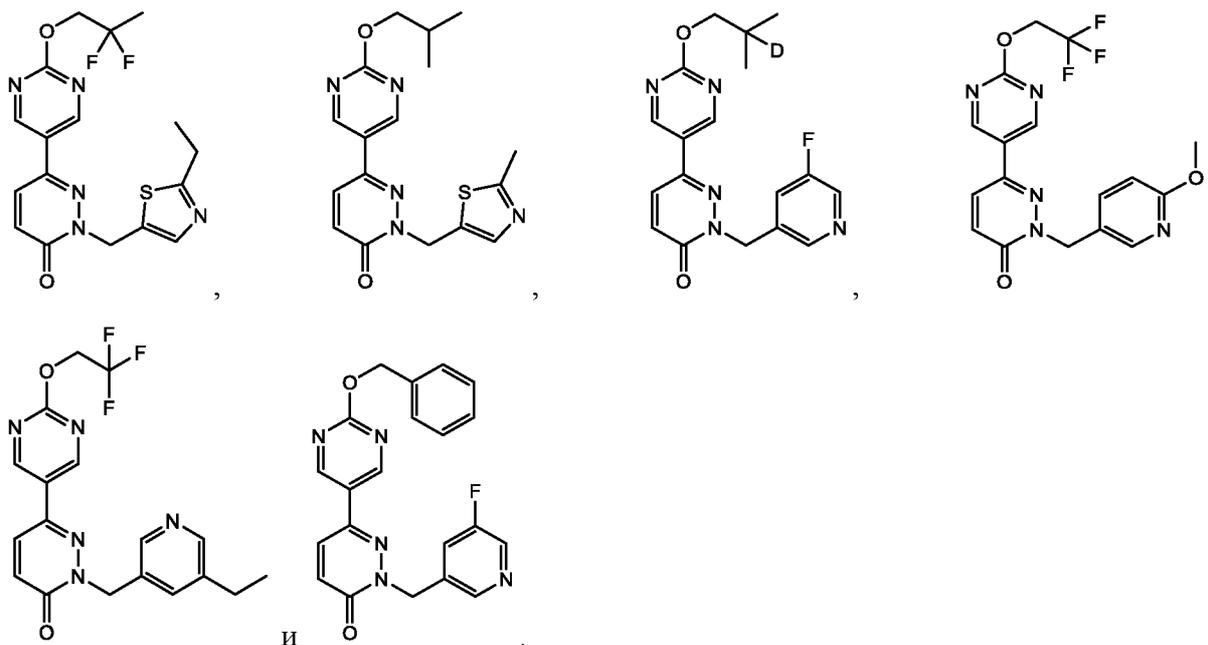




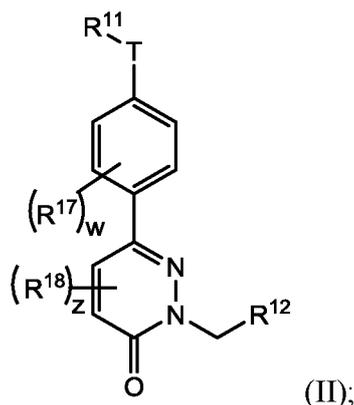








65. Соединение, представленное формулой (II):



или его соль, где

T выбран из -O-, -NR<sup>14</sup>-, -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup> выбран из:

C<sub>1-5</sub>галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, -CN, C<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные C<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более R<sup>19</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -CN; и если R<sup>12</sup> представляет собой пиридил или

пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^{19}$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $-R^{19}$ ;

$R^{14}$  выбран из:

водорода и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{19}$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

w равно 0, 1 или 2; и

z равно 0, 1 или 2.

**66.** Соединение или соль по п. 65, где T представляет собой -O-.

**67.** Соединение или соль по п.п. 65 или 66, где R<sup>11</sup> выбран из  $C_{1-3}$ галогеналкила, возможно дополнительно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, -CN,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла.

**68.** Соединение или соль по п. 67, где R<sup>11</sup> выбран из -CHF<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

**69.** Соединение или соль по любому из п.п. 66-68, где R<sup>12</sup> выбран из возможно замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и возможно замещенного 9-членного бициклического гетероарила.

**70.** Соединение или соль по п. 69, где R<sup>12</sup> выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, изотиазола, тетразола, пиразола, пиррола, фурана, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, тетразина, бензоксазола, бензотиазола, бензимидазола, индола, индазола и имидазопиридина, каждый из которых возможно замещен.

**71.** Соединение или соль по п. 70, где R<sup>12</sup> выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, триазола, пиразола, имидазола, оксадиазола, тиазола, пиридина, пиримидина, бензоксазола, бензимидазола, каждый из которых возможно замещен.

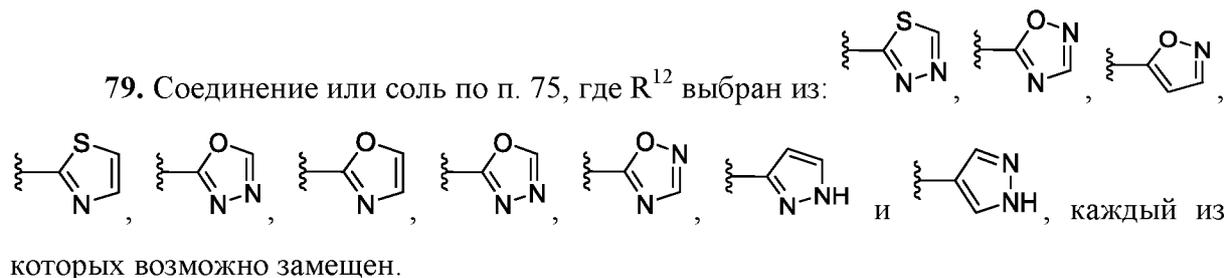
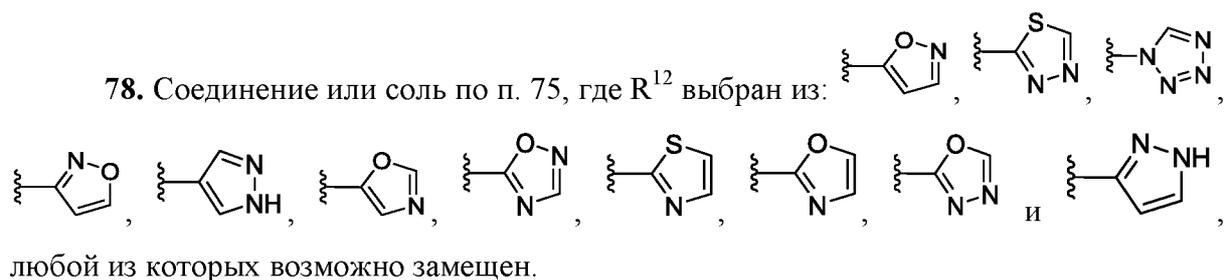
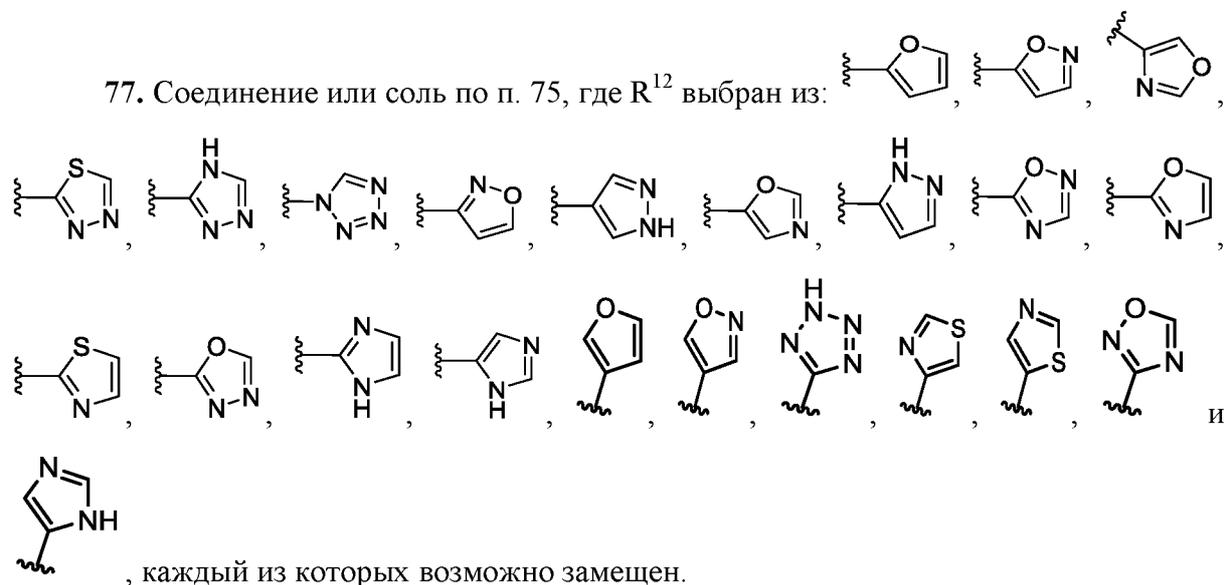
**72.** Соединение или соль по п. 71, где R<sup>12</sup> выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, оксадиазола, тиазола, пиридина, бензоксазола, каждый из которых возможно замещен.

73. Соединение или соль по любому из п.п. 66-72, где  $R^{12}$  не замещен ни по одному из двух орто-положений у  $R^{12}$  относительно точки соединения с остальной частью молекулы.

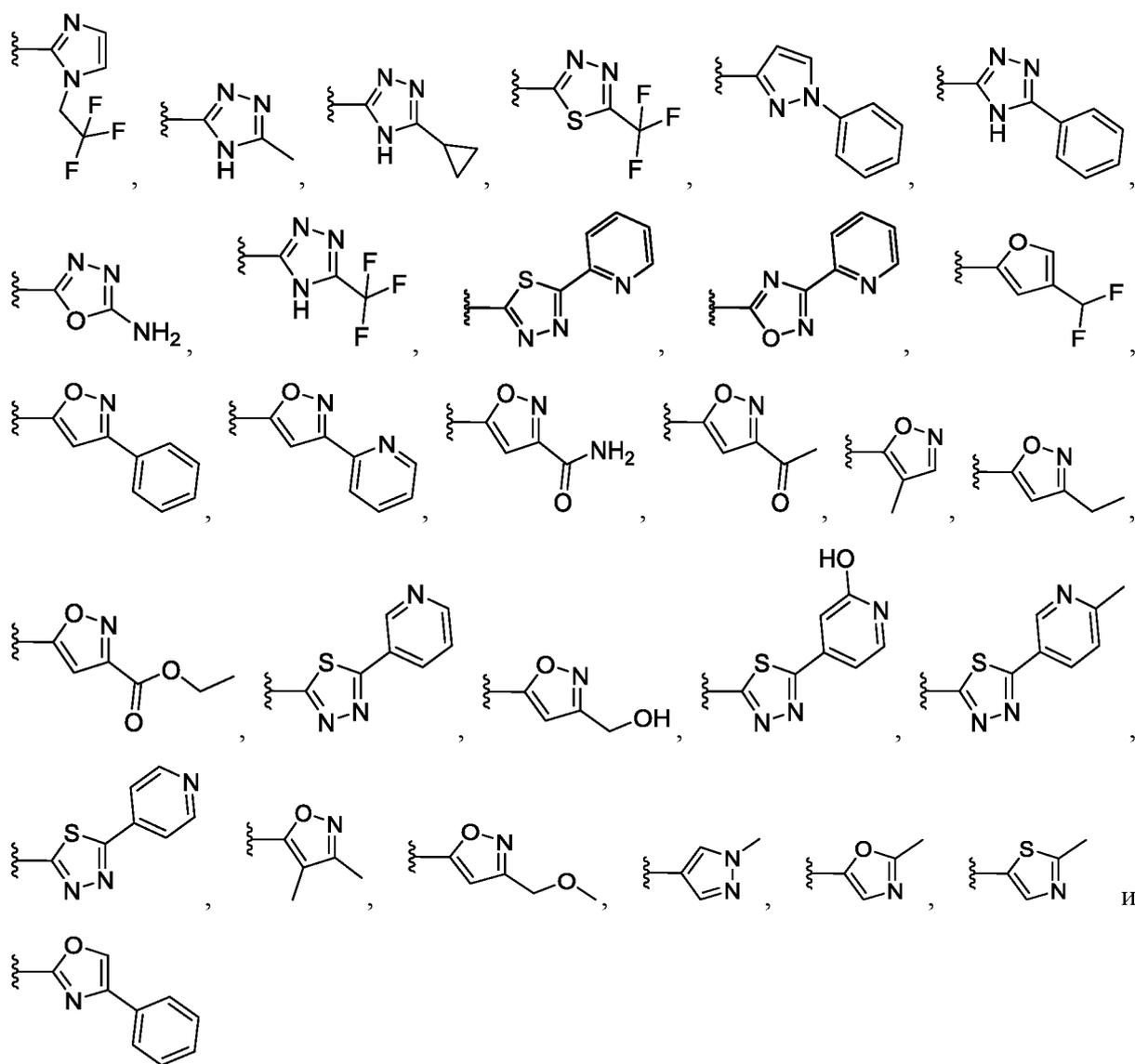
74. Соединение или соль по любому из п.п. 66-72, где  $R^{12}$  не замещен карбоциклом или гетероциклом ни по одному из двух орто-положений у  $R^{12}$ .

75. Соединение или соль по любому из п.п. 65-74, где  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного 5-членного гетероарила.

76. Соединение или соль по п. 75, где  $R^{12}$  выбран из изоксазола, оксазола, тиadiaзола, оксадиазола, пиразола, тетразола и тиазола, каждый из которых возможно замещен.



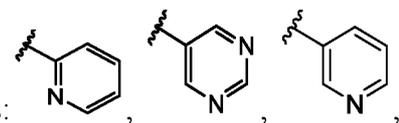




**82.** Соединение или соль по любому из п.п. 65-74, где  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного 6-членного гетероарила.

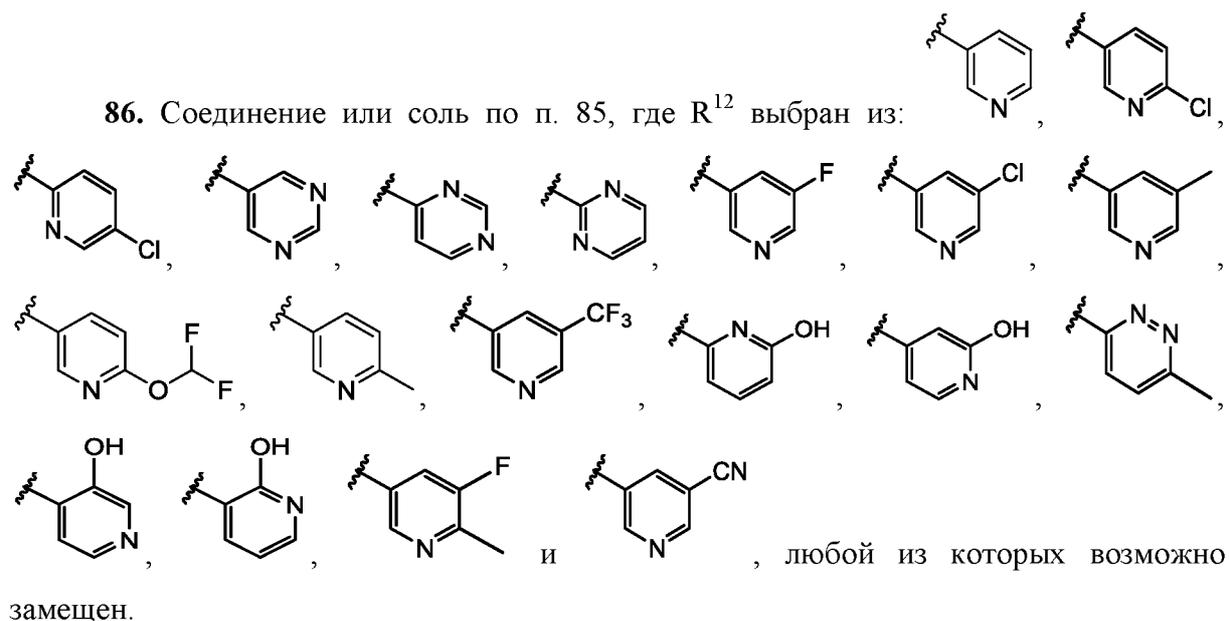
**83.** Соединение или соль по п. 82, где  $R^{12}$  выбран из пиридина и пиримидина, каждый из которых возможно замещен.

**84.** Соединение или соль по п. 82, где  $R^{12}$  выбран из:



каждый из которых возможно замещен.

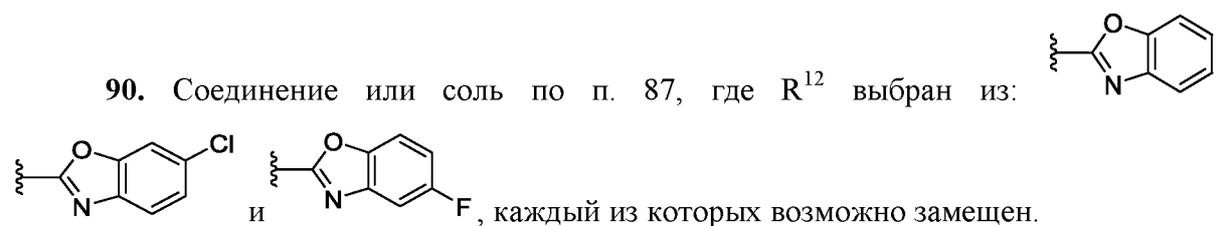
**85.** Соединение или соль по п. 82, где  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного пиридила, возможно замещенного пиримидила, возможно замещенного пиридил-N-оксида, возможно замещенного пиридазина и возможно замещенного пиримидил-N-оксида.



87. Соединение или соль по любому из п.п. 65-74, где  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного бициклического гетероарила.

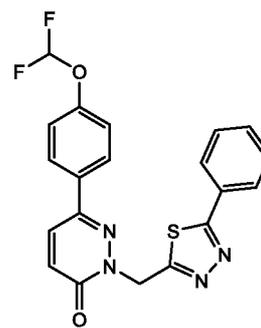
88. Соединение или соль по п. 87, где  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного бензоксазола.

89. Соединение или соль по п. 88, где  $R^{12}$  представляет собой возможно замещенный

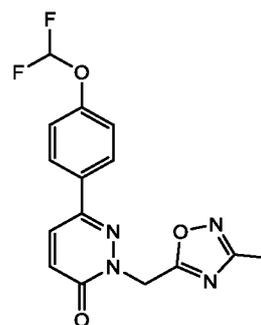
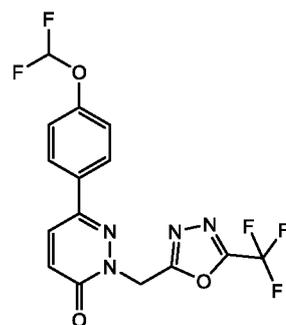
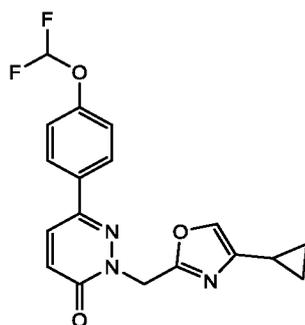
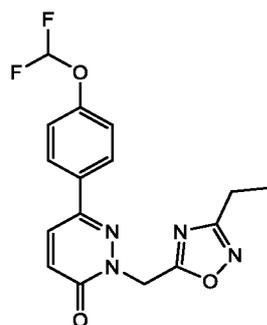
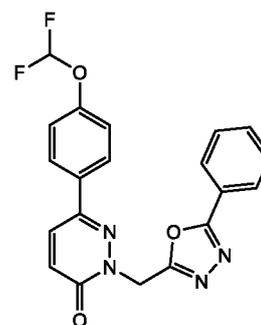
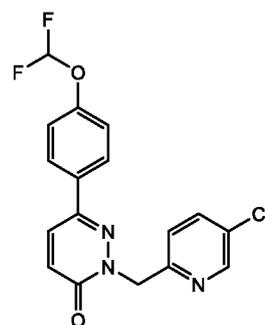
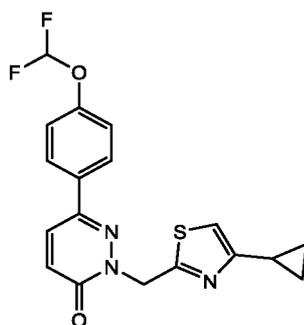
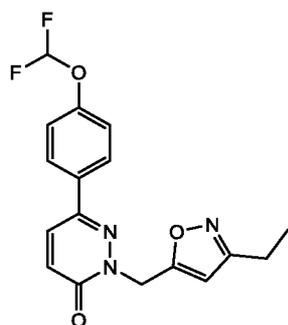
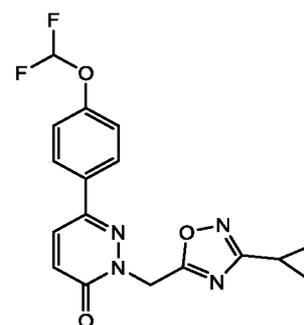
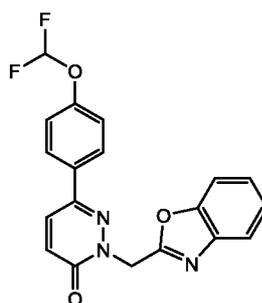
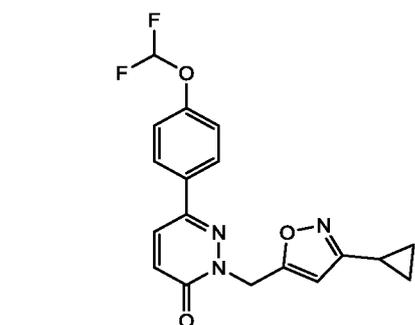
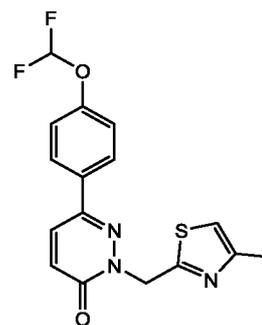
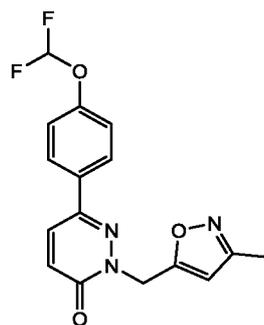
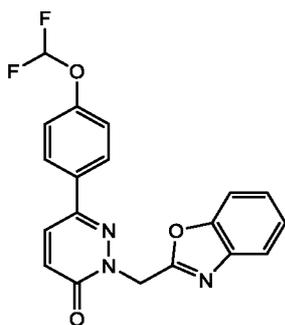
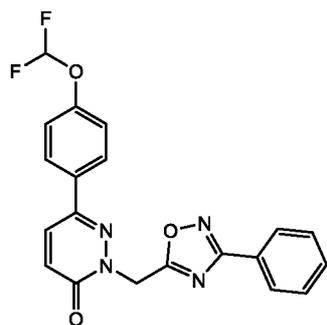


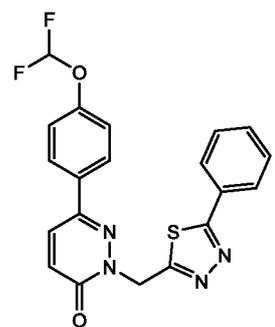
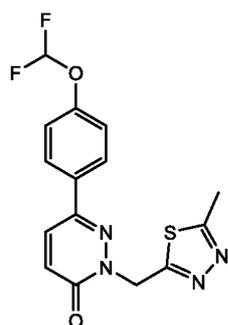
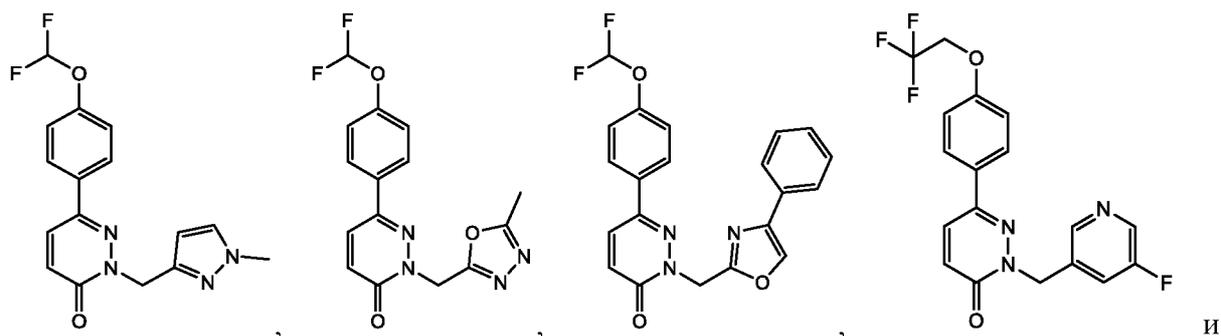
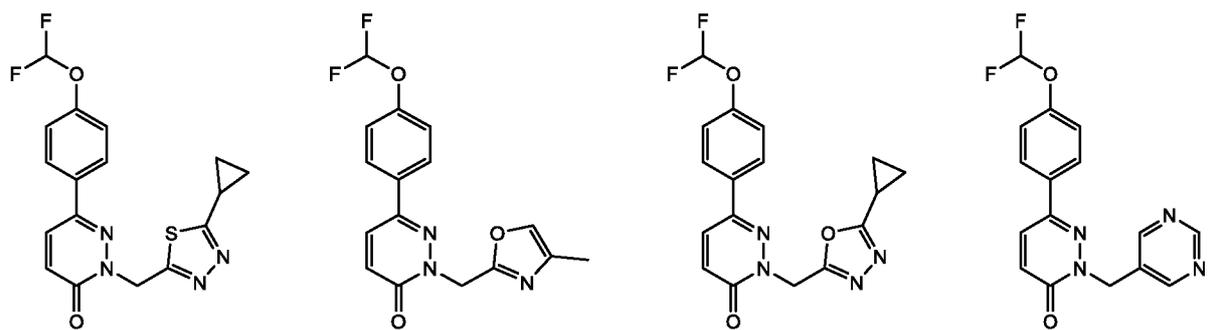
91. Соединение или соль по любому из п.п. 65-90, где  $w$  равно 0.

92. Соединение или соль по любому из п.п. 65-91, где  $z$  равно 0.

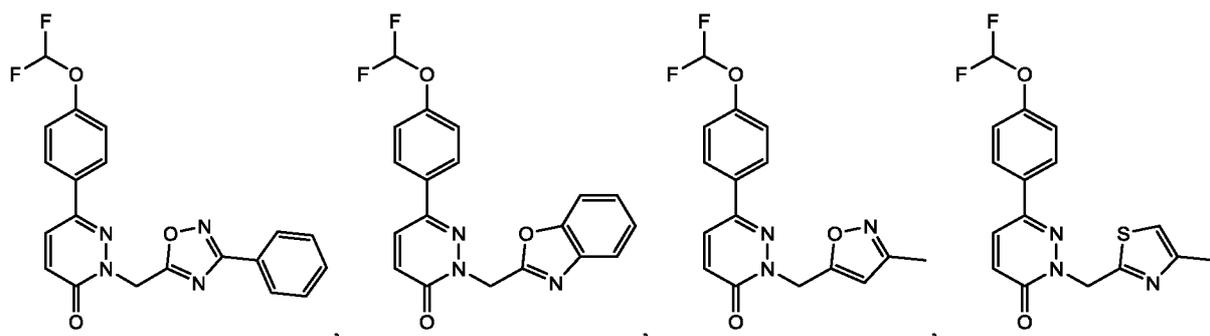


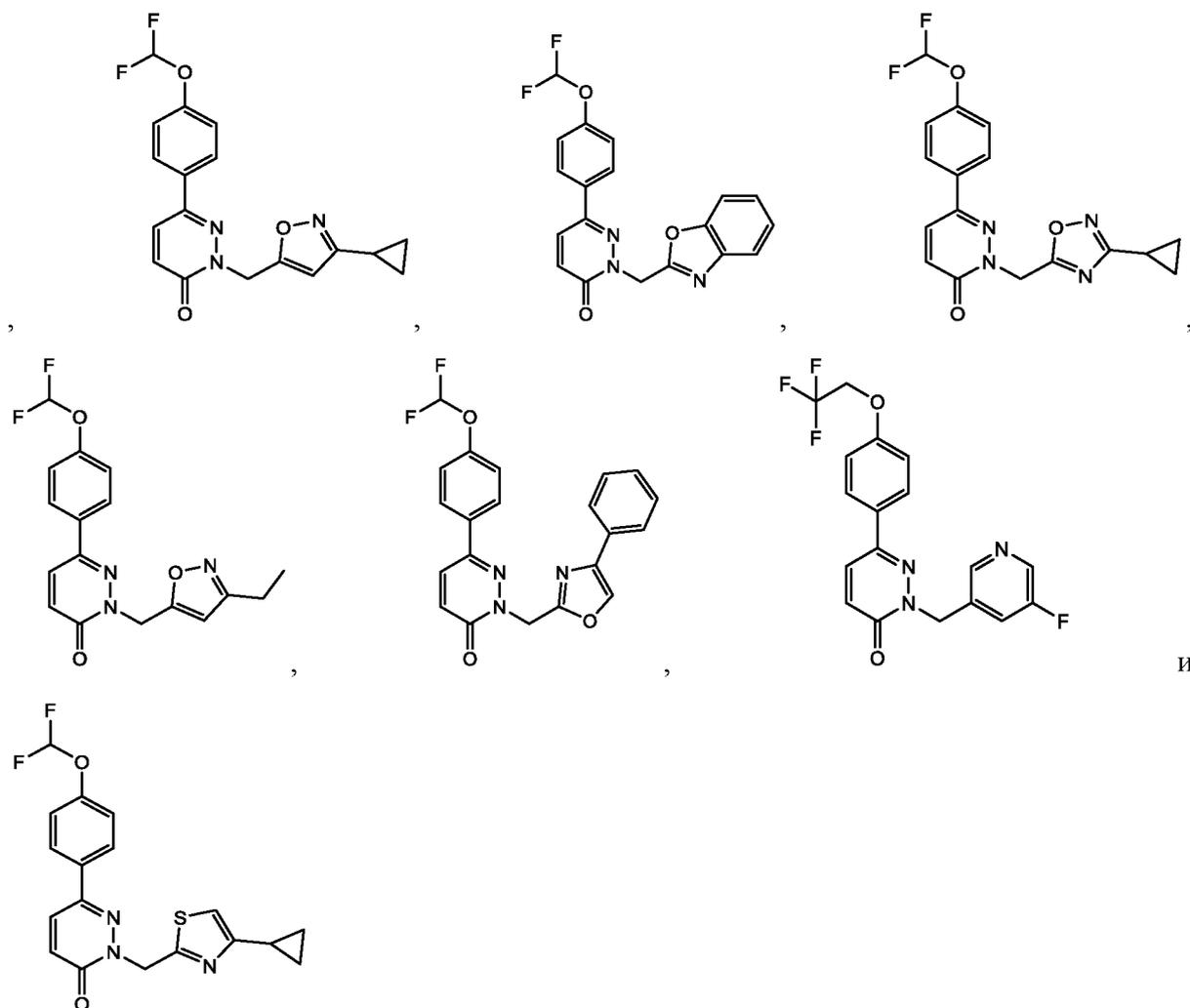
93. Соединение или соль по п. 30, выбранные из:





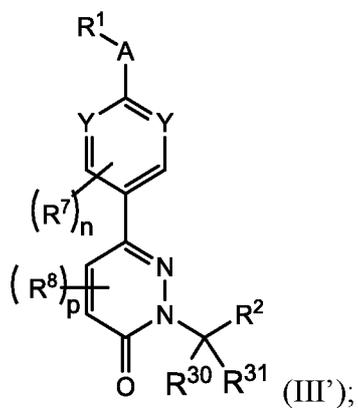
94. Соединение или соль по п. 30, выбранные из:





и

95. Способ лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли формулы (III'):



или его соли, где:

каждый Y независимо выбран из C(R<sup>3</sup>), N и N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>);

A отсутствует или выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

$R^1$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; или

$R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или насыщенный  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или насыщенный  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

если А представляет собой  $-NR^4$ -, то  $R^1$  дополнительно выбран из водорода, а если А представляет собой  $-C(O)-$ , то  $R^1$  дополнительно выбран из  $-N(R^{10})_2$  и  $-OR^{10}$ ;

если А отсутствует, то  $R^1$  также дополнительно выбран из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,

$-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из:

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из:

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из:

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

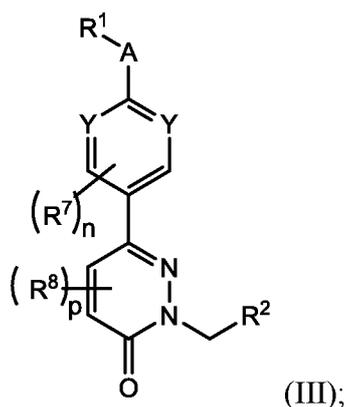
$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O- $C_{1-6}$ алкила, -S- $C_{1-6}$ алкила, группы -N( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>, группы -NH( $C_{1-6}$ алкил),  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбраны из  $R^{10}$ , или  $R^{30}$  и  $R^{31}$  вместе образуют  $C_{3-7}$ карбоцикл, при этом 3-7-членный гетероцикл, при этом  $C_{3-7}$ карбоцикл и 3-7-членный гетероцикл возможно замещены  $R^9$ ;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1 или 2.

**96.** Способ лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли формулы (III):



или его соли, где:

каждый Y независимо выбран из C( $R^3$ ), N и N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>);

A выбран из -O-, -NR<sup>4</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

$R^1$  выбран из

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>,

$-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; или

$R^1$  вместе с  $R^3$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;  $R^1$  вместе с  $R^5$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ; или  $R^1$  вместе с  $R^4$  образуют 3-10-членный гетероцикл, при этом указанный

3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ; и если  $R^2$  представляет собой пиридил или пиримидил, то заместитель у атома азота пиридила или пиримидила возможно также выбран из  $-O^-$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, при этом указанные  $C_{3-10}$ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый возможно замещен одним или более  $R^9$ ; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из

водорода, галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или

$R^3$  вместе с  $R^1$  образуют 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл, при этом указанный 5-10-членный гетероцикл или  $C_{5-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;  $R^5$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл, при этом указанный 3-10-членный гетероцикл или  $C_{3-10}$ карбоцикл возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

$R^4$  независимо выбран из

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ; или  $R^4$  вместе с  $R^1$  образуют 3-10-членный гетероцикл, который возможно замещен одним или более  $R^9$ ;

каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NO_2$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из

галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$ ,  $-CN$ ; и

$C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{10})_2$ ,  $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10})$  и  $-CN$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из

водорода; и

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила, группы  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , группы  $-NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, =O, =S, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -S-C<sub>1-6</sub>алкила, группы -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, группы -NH(C<sub>1-6</sub>алкил), C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла и галогеналкила;

n равно 0, 1 или 2; и

r равно 0, 1 или 2.

**97.** Способ по п. 95 или 96, где по меньшей мере один Y представляет собой N или N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>).

**98.** Способ по п. 97, где каждый Y представляет собой N.

**99.** Способ по любому из п.п. 96-98, где A отсутствует.

**100.** Способ лечения нервно-мышечного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли по любому из п.п. 1-94.

**101.** Способ лечения индуцированного физической активностью мышечного поражения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли по любому из п.п. 1-94.

**102.** Способ по любому из п.п. 95-101, где соединение или соль не существенно ингибирует сокращение сердечных мышц относительно не подвергнутого лечению контроля.

**103.** Способ по п. 102, где соединение или соль снижает силу сердечных мышц на величину меньше 10% относительно не подвергнутого лечению контроля.

**104.** Способ по любому из п.п. 95-103, где субъект, нуждающийся в лечении, имеет нервно-мышечное заболевание или двигательное расстройство.

**105.** Способ по любому из п.п. 95-104, где соединение или соль вводят в количестве, которое ослабляет сокращение скелетных мышц на величину от 5% до 90% относительно способности к сокращению скелетных мышц у указанного субъекта до лечения.

**106.** Способ по п. 104, где нервно-мышечное заболевание выбрано из мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии 1, миотонической дистрофии 2, плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии, окулофарингеальной мышечной дистрофии, поясноконечностной мышечной дистрофии, тендинита, запястного синдрома.

**107.** Способ по п. 106, где указанное нервно-мышечное заболевание представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна.

**108.** Способ лечения двигательного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли по любому из п.п. 1-94.

**109.** Способ по п. 108, где двигательное расстройство включает мышечную спастичность.

**110.** Способ по п. 109, где мышечная спастичность выбрана из спастичности, ассоциированной с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера или церебральным параличом либо поражением или с травматическим событием, таким как инсульт, травматическое повреждение головного мозга, травма спинного мозга, с гипоксией, менингитом, энцефалитом, фенилкетонурией или амиотрофическим боковым склерозом.

**111.** Способ по п. 110, где соединение или соль вводят в количестве, достаточном для ослабления произвольных мышечных сокращений.

**112.** Способ по п. 111, где соединение или соль вводят в количестве, достаточном для ослабления произвольных мышечных сокращений по меньшей мере на 10%.

**113.** Способ по любому из п.п. 95-112, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

**114.** Способ по п. 113, где дополнительный терапевтический агент представляет собой кортикостероид.

**115.** Способ по п. 114, где кортикостероид представляет собой дефлазакорт или преднизон.

**116.** Способ по п. 113, где дополнительный терапевтический агент представляет собой вamorолон.

**117.** Способ по п. 113, где дополнительный терапевтический агент представляет собой геннотерапевтический препарат.

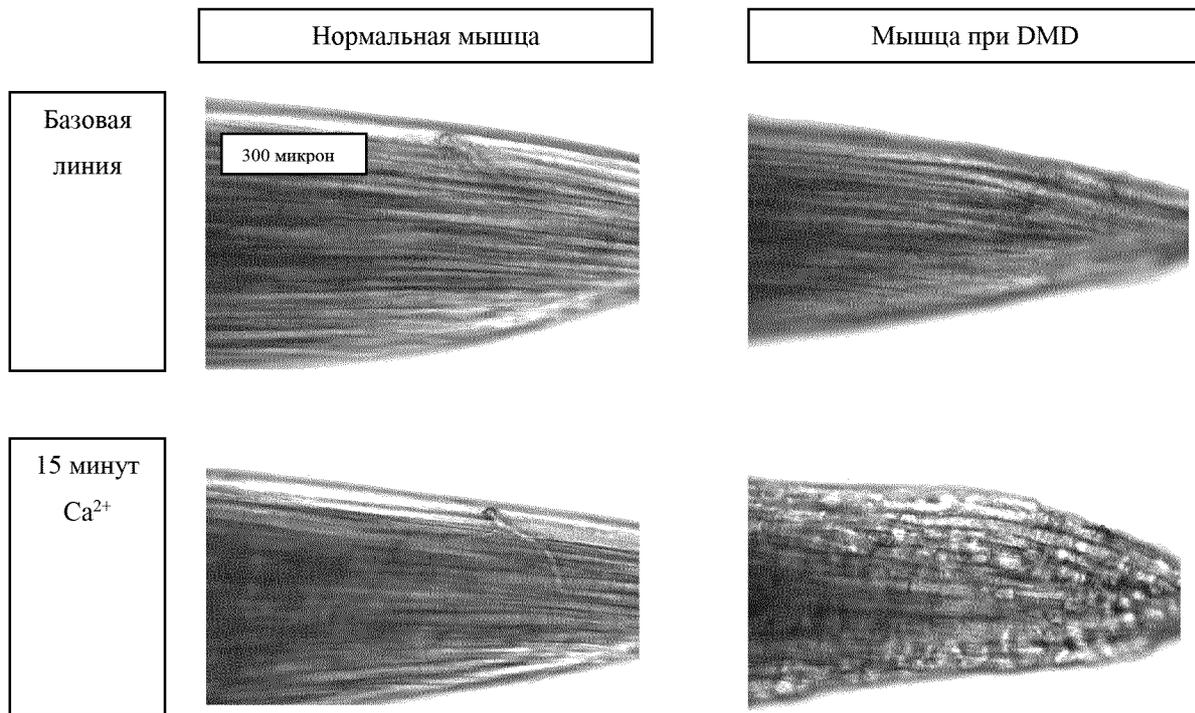
**118.** Способ по п. 117, где геннотерапевтический препарат содержит ген дистрофина или его вариант либо укороченную версию.

**119.** Способ по п. 117, где геннотерапевтический препарат содержит микродистрофин.

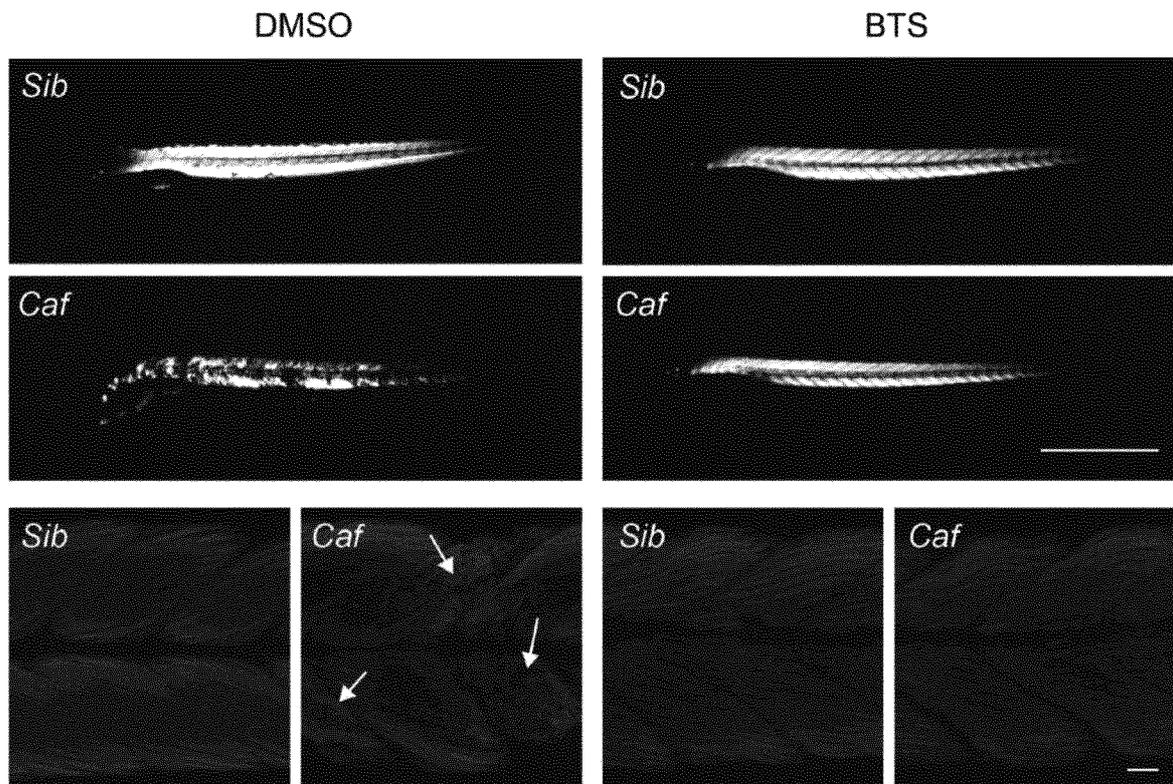
**120.** Способ по п. 113, где дополнительный терапевтический агент представляет собой этеплирсен.

**121.** Способ по п. 113, где дополнительный терапевтический агент представляет собой аталурен.

**122.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из п.п. 1-94 и фармацевтически приемлемый эксципиент.



ФИГ. 1.



ФИГ. 2



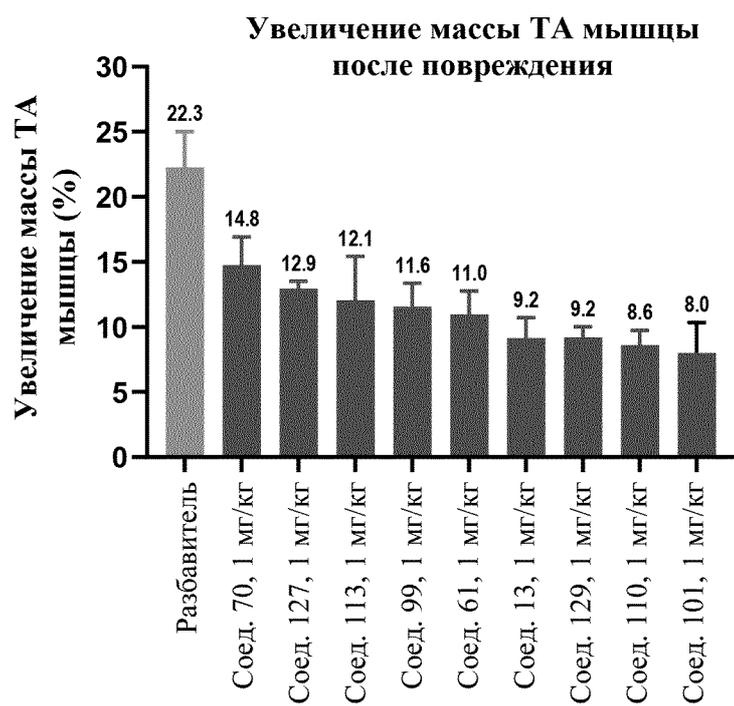
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6