(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192625 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.21

(22) Дата подачи заявки
2020.03.25

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)

(54) ЛИГАНДЫ ПСЕВДОКИНАЗЫ TYK2

(31) **62/824,144**
(32) **2019.03.26**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/024746**
(87) **WO 2020/198379 2020.10.01**

(71) Заявитель:
ВЕНТИКС БАЙОСАЙЕНСЕС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мохан Раджу, Насс Джон, Харрис Джэйсон, Юань Шэньдун (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В., Парамонова К.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении описаны лиганды псевдокиназы TYK2 и способы применения лигандов псевдокиназы TYK2 при лечении заболеваний, нарушений или состояний. Также в изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

202192625 A1

202192625 A1

ЛИГАНДЫ ПСЕВДОКИНАЗЫ TYK2

Описание

Ссылка на родственную заявку

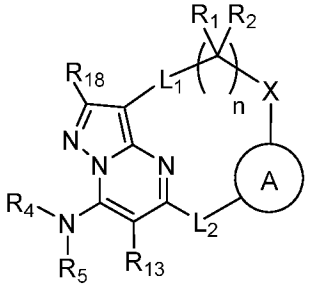
[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/824144, поданной 26 марта 2019 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

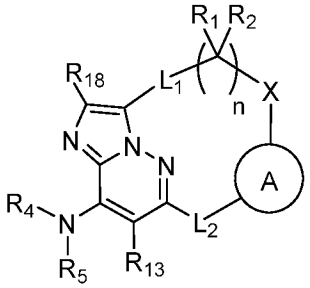
[0002] Янус-киназа (JAK) представляет собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые передают опосредованные цитокинами сигналы через путь JAK-STAT. Четырьмя членами семейства JAK являются Янус-киназа 1 (JAK1), Янус-киназа 2 (JAK2), Янус-киназа 3 (JAK3) и тирозинкиназа 2 (TYK2), которые, как было показано, являются ключевыми компонентами опосредованных цитокинами эффектов. В отличие от JAK1-дефицитных мышей, TYK2-дефицитные мыши являются жизнеспособными, а дефицит TYK2, как было показано, является защитным в различных моделях аутоиммунитета.

Сущность настоящего изобретения

[0003] В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или формулы (II):



Формула (I);



Формула (II);

где:

представляет собой C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил, где C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R_7;

X представляет собой -O-, -C(R_9)(R_{10})-, -C(R_9)(R_{10})-O-, -O-C(R_9)(R_{10}), -C(O)-, -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)- или -N(R_{17})-;

L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)-, -C(R_9)(R_{10})-O- или -O-C(R_9)(R_{10})-;

L_2 представляет собой -N(R_6)-, -N(R_6)CH_2- или -CH_2N(R_6)-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила; или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного циклоалкильного кольца или 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца;

каждый R_3 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и -C_1-C_6алкил-OH;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R_7 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, оксо, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$;

каждый R_9 и каждый R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила,

C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

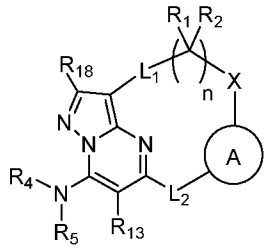
R_{17} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4;

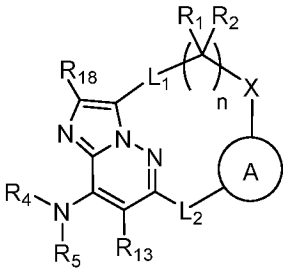
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0004] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I).

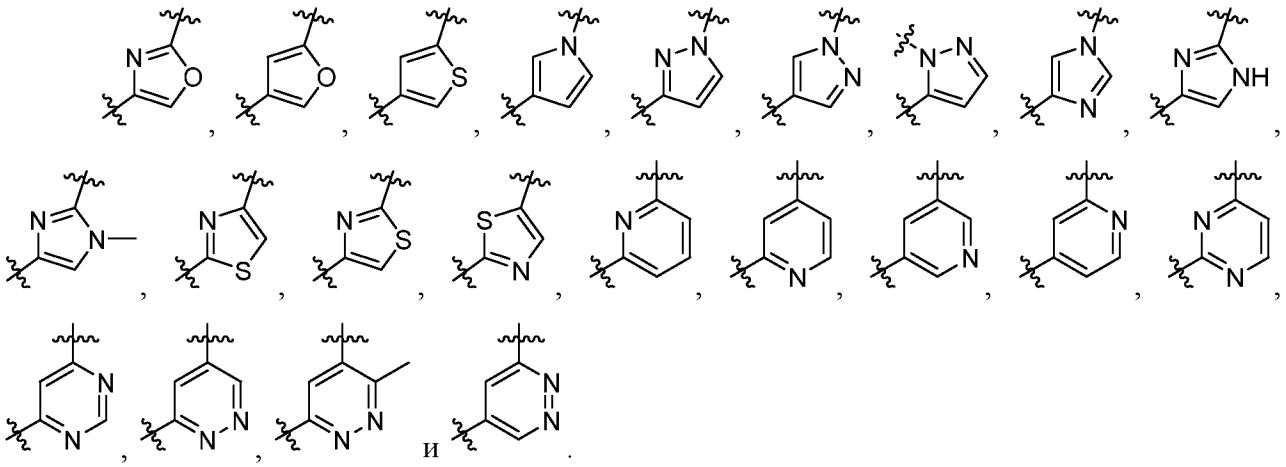
[0005] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II).

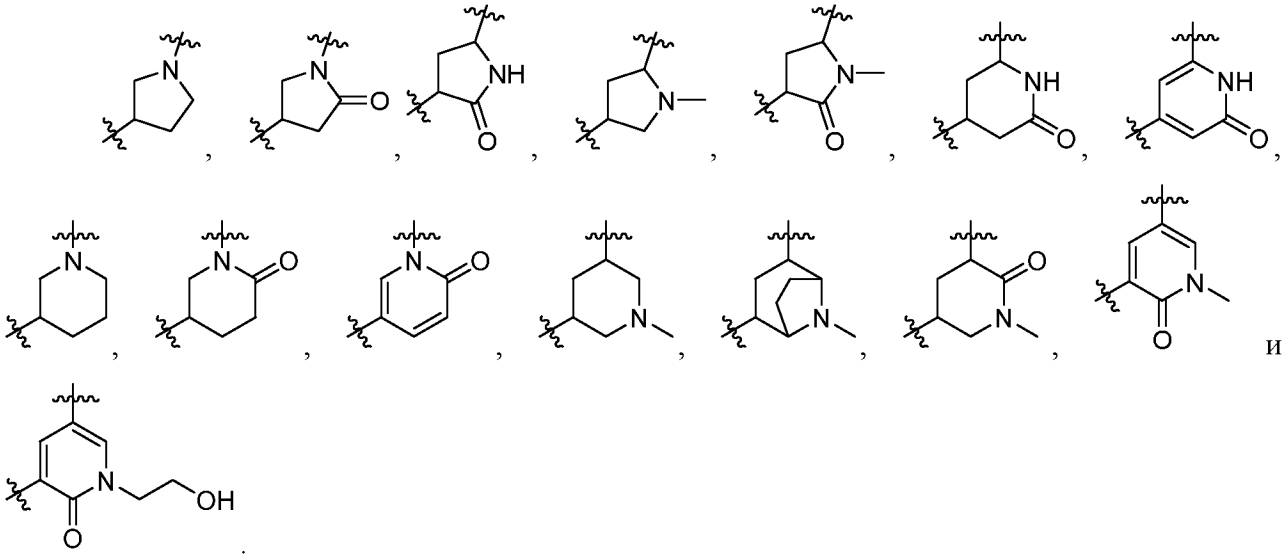
[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A представляет собой C_6-C_{10}арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, где оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из:



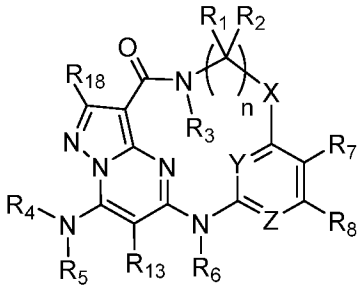
[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R_7. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, выбранный из:

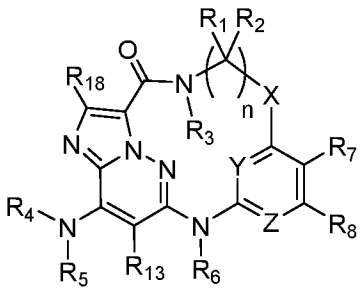


[0008] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6)-.

[0009] В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении представлены соединения формулы (III) или формулы (IV):



Формула (III);



Формула (IV);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

Y представляет собой =N- или =C(R_{15})-;

Z представляет собой =N- или =C(R_{16})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -$N(R_{11})_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)$N(R_{11})_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, -$S(=O)_2R_{12}$ и -$S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и

C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

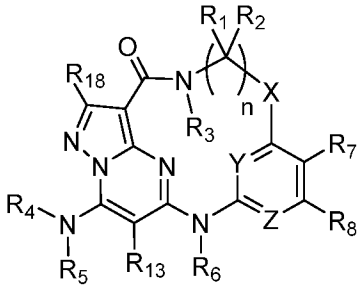
R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4;

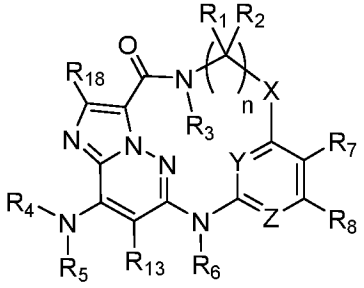
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0010] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III).

[0011] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IV).

[0012] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где Y представляет собой =C(R_{15})- и Z представляет собой =C(R_{16})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =C(R_{16})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} выбран из водорода, галогена или C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})- и Z представляет собой =N-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} выбран из водорода, галогена или C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =N-.

[0013] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_9 и R_{10} представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_9гетероарила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или

(IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6галогеналкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{11}, -CN, -$C(=O)N(R_{11})_2$, -$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, где C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена или C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород.

[0014] В соответствии с другим аспектом, описанным в настоящем изобретении, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0015] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, желудочно-кишечного заболевания, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.

Включение посредством ссылки

[0016] Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упоминаемые в настоящем описании, тем самым включены посредством ссылки в той же степени, как если бы было специально и индивидуально указано, что каждые отдельные публикация, патент или заявка на выдачу патента включены посредством ссылки.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

[0017] В контексте настоящего раскрытия будет использован ряд терминов.

[0018] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается в области, к которой принадлежит заявляемый объект изобретения. В случае наличия множества определений терминов в настоящем документе определяющим будет определение из настоящего раздела. Все патенты, заявки на выдачу патентов, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки. Если дается ссылка на URL или другой такой идентификатор или адрес, является понятным, что такие идентификаторы могут изменяться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти, выполнив поиск в Интернете. Ссылка на нее свидетельствует о доступности и публичном распространении такой информации.

[0019] Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее

подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными и не ограничивают никакой заявляемый объект изобретения. В настоящей заявке применение формы единственного числа включает в себя форму множественного числа, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемая в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа предусматривает определяемые объекты во множественном числе, если в контексте четко не указано иное. В настоящей заявке «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не является ограничивающим.

[0020] Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие раскрываемый объект.

[0021] Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных работах, включающих в себя без ограничения Carey and Sundberg «Advanced Organic Chemistry 4th Ed.» Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, используются традиционные способы масс-спектроскопии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, методики рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0022] Если не представлены конкретные определения, используемые в этой связи номенклатура и лабораторные процедуры и методики аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, раскрываемые в настоящем документе, являются признанными в настоящей области. Стандартные методики могут быть использованы для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического приготовления, составления и доставки, а также лечения больных. Стандартные методики могут быть использованы для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, а также для культивирования и трансформации тканей (например, электропорация, липофекция). Реакции и методики очистки могут быть выполнены, например, с использованием наборов спецификаций производителя, или как обычно выполняется в уровне техники, или как раскрывается в настоящем документе. Вышеупомянутые методики и процедуры, как правило, могут быть выполнены традиционными способами, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

[0023] Является понятным, что способы и композиции, раскрываемые в настоящем документе, не ограничиваются конкретными методами, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, раскрываемыми в настоящем документе, и как таковые могут варьировать. Также является понятным, что терминология, используемая в настоящем

документе, представлена исключительно с целью описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема способов, соединений, композиций, раскрываемых в настоящем документе.

[0024] Используемый в настоящем описании C_1-C_x включает в себя C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. C_1-C_x относится к числу атомов углерода, которые составляют часть, которую это обозначает (за исключением необязательных заместителей).

[0025] «Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа может включать в себя или не включать единицы ненасыщенности. Алкильный фрагмент может быть «насыщенной алкильной» группой, что означает, что он не содержит никаких единиц ненасыщенности (т. е., двойной связи углерод-углерод или тройной связи углерод-углерод). Алкильная группа также может быть «ненасыщенным алкильным» фрагментом, что означает, что она содержит по меньшей мере одну единицу ненасыщенности. Алкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, может быть с разветвленной, неразветвленной цепью или циклическим.

[0026] «Алкильная» группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (во всех случаях, где встречается в настоящем описании, область числовых значений, такая как «от 1 до 6» относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, «от 1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., вплоть до и включая 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкил», где не указано числового значения). Алкильная группа описанных в настоящем изобретении соединений может быть обозначена как «C_1-C_6 алкил» или подобными обозначениями. Только в качестве примера «C_1-C_6 алкил» означает, что присутствует от одного до шести атомов углерода в алкильной цепи, т. е., алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутил, трет-бутила, н-пентила, изопентила, нео-пентила, гексила, пропен-3-ила (аллила), циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкиленовая группа).

[0027] «Алкокси» группа относится к «-О-алкильной» группе, где алкил определен в настоящем описании.

[0028] Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют двойную связь, которая не является частью ароматической группы. Иными словами, алкенильная группа начинается с атомов $–C(R)=CR_2$, где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которая может быть

такой же или другой. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя $–CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ и $–C(CH_3)=CHCH_3$. Алкенильный фрагмент может быть с разветвленной, неразветвленной цепью или циклическим (в этом случае он также будет известный как «циклоалкенильная» группа). Алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкениленовая группа).

[0029] Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. Иными словами, алкинильная группа начинается с атомов –C≡C-R, где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $–C≡CH$, $-C≡CCH_3$, $–C≡CCH_2CH_3$ и $–C≡CCH_2CH_2CH_3$. «R» часть алкинильного фрагмента может быть с разветвленной, неразветвленной цепью или циклической. Алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкиниленовая группа).

[0030] «Амино» относится к $-NH_2$ группе.

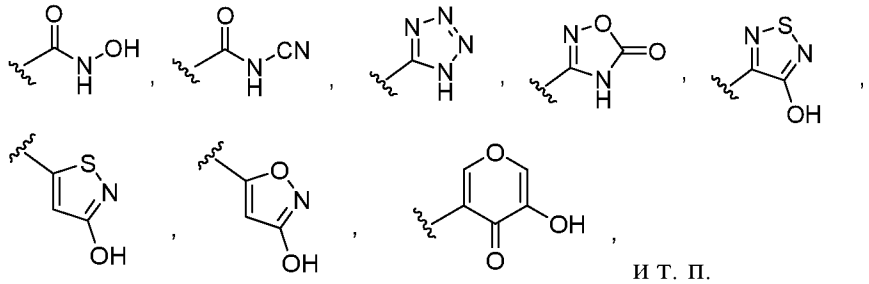
[0031] Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к $–N(алкил)_xH_y$ группе, где алкил определен в настоящем описании, а x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Если x=2, алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать циклическую кольцевую систему. «Диалкиламино» относится к $–N(алкил)_2$ группе, где алкил определен в настоящем изобретении.

[0032] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу с делокализованной π-электронной системой, содержащей $4n+2\pi$ электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов. Ароматические кольца могут быть необязательно замещены. Термин «ароматический» включает в себя как карбоциклические арильные группы (например, фенил, нафталенил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хинолинил).

[0033] Используемый в настоящем описании термин «арил» относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Арильные кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил и нафталинил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е.,

ариленовая группа).

[0034] «Карбокси» относится к $-CO_2H$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбоксифрагменты могут быть заменены «биоизостерным соединением карбоновой кислоты», который относится к функциональной группе или фрагменту, что проявляют подобные физические и/или химические свойства, что и фрагмент карбоновой кислоты. Биоизостерное соединение карбоновой кислоты характеризуется подобными биологическими свойствами, что и группа карбоновой кислоты. Соединение с фрагментом карбоновой кислоты может содержать фрагмент карбоновой кислоты, замененный биоизостерным соединением карбоновой кислоты, и характеризуется подобными физическими и/или биологическими свойствами при сравнении с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, согласно одному варианту осуществления биоизостерное соединение карбоновой кислоты будет ионизоваться при физиологическом значении pH до примерно такой же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизостерных соединений карбоновой кислоты включают в себя без ограничения



и т. п.

[0035] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому не ароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т. е., скелетные атомы), является атомом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через не ароматический кольцевой атом углерода). Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов.

[0036] Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает в себя один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. *N*-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца является атомом азота.

[0037] «Гетероциклоалкильная» группа или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей один скелетный кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут

быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не отмечено иное, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Является понятным, что при упоминании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле число атомов углерода в гетероциклоалкиле не является таким же, как и общее число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е., скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца).

[0038] Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

[0039] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Атомы галогена могут быть одинаковыми или они могут быть разными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают в себя $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ и т. п.

[0040] Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают в себя алкильные и алкоксигруппы, соответственно, которые замещены одним или несколькими атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают в себя $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ и т. п. Неограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают в себя $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2CF_3$, $-OCF(CH_3)_2$ и т. п.

[0041] Термин «дейтероалкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими дейтериями.

[0042] Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, где один или несколько скелетных атомов цепи выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом(ы) может(гут) быть размещен(ы) в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают в себя без ограничения $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-NH-OCH_3$, $–CH_2-O-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ и $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Кроме того, вплоть до двух гетероатомов могут быть идущими подряд, такие как, в качестве примера, $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. За исключением числа гетероатомов «гетероалкил» может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

[0043] Термин «связь» или «простая связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, которые соединены связью, рассматриваются как часть большей подструктуры.

[0044] Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто признаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

[0045] Используемый в настоящем описании заместитель «R», встречающийся отдельно и без числового обозначения, относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеналкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) и гетероциклоалкила.

[0046] «Необязательный» или «необязательно» означает, что далее описанное событие или обстоятельство могут происходить или не происходить, и что описание включает в себя случаи, в которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых не происходит.

[0047] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что упоминаемая группа может быть замещена одной или несколькими дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, -OH, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, -CN, алкина, C_1-C_6алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси, $-CO_2H$, $-CO_2$-алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила и амино, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (например, $–NH_2$, -NHR, $-N(R)_2$), и их защищенные производные. В качестве примера необязательными заместителями могут быть L^sR^s, где каждый L^s независимо выбран из связи, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $S(=O)_2NH$-, $-NHS(=O)_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C_1-C_6алкил)- или -(C_2-C_6алкенил)-; и каждый R^s независимо выбран из H, (C_1-C_6алкил), (C_3-C_8циклоалкил), арила, гетероарила, гетероциклоалкила и C_1-C_6гетероалкил. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных заместителей, представлены в источниках, таких как Greene and Wuts, выше.

[0048] Используемый в настоящем описании термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% представленного значения или диапазона.

[0049] Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лиганда псевдокиназы TYK2, который, при введении млекопитающему при необходимости, является эффективным по меньшей мере частично для облегчения или по меньшей мере частично для предупреждения состояний, связанных со старением кожи.

[0050] Используемый в настоящем описании термин «экспрессия» включает в себя процесс, при помощи которого полинуклеотиды переписываются в мРНК и

транслируются в пептиды, полипептиды или белки.

[0051] Термин «модулировать» охватывает либо снижение, либо повышение активности или экспрессии в зависимости от целевой молекулы.

[0052] Используемый в настоящей заявке термин «активатор» означает любую молекулярную частицу, которая приводит к активации указанного рецептора, независимо от того связывается ли сама частица с рецептором или связывается ли метаболит частицы с рецептором при местном введении частицы. Таким образом, активатор может представлять собой лиганд рецептора, или это может быть активатор, который метаболизируется до лиганда рецептора, т. е. метаболит, который образуется в ткани и является фактическим лигандом.

[0053] Термин «больной» или «млекопитающее» относится к человеку, отличному от человека примату, собаке, кошке, корове, овце, свинье, мыши или другому ветеринарному или лабораторному млекопитающему. Специалистам в данной области известно, что терапия, которая снижает тяжесть патологии у одного вида млекопитающего, позволяет прогнозировать эффект терапии в отношении другого вида млекопитающего.

[0054] Используемый в настоящем описании термин «легкое лекарственное средство» относится к лекарственному веществу и/или химическому соединению, что являются биологически активными в требуемой ткани-мишени и что метаболизируется после воздействия на ткань-мишень в соединение, которое является не активными по отношению к биомишени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления легкое лекарственное средство не обладает заданной биологической активностью в системном кровотоке.

[0055] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя как кислотно-аддитивные, так и основно-аддитивные соли. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем изобретении соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями описанных в настоящем изобретении соединений являются фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

[0056] «Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т. п.

Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п., и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, приводимые в качестве примера соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматривали соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). Кислотно-аддитивные соли основных соединений получали приведением в контакт свободных основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли.

[0057] «Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получали путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол,

дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. См. Berge et al. выше.

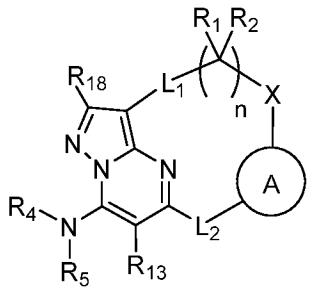
[0058] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «процесс лечения», «облегчение» или «процесс облегчения» используют в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Термин «терапевтическая польза» означает устранение или облегчение основного нарушения, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у больного наблюдается улучшение несмотря на то, что больной все еще страдает основным нарушением. Для профилактической пользы композиции вводят больному с риском развития конкретного заболевания или больному, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

Лиганды псевдокиназы TYK2

[0059] Как член семейства JAK тирозинкиназ TYK2 опосредует передачу сигналов провоспалительных цитокинов и, следовательно, представляет собой мишень для лечения различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Отличительным структурным признаком семейства JAK является домен псевдокиназы (JH2), расположенный непосредственно на N-конце относительно каталитического домена (JH1). Хотя домен JH2 разделяет общую складку типичного каталитического домена, ряд различий в отдельных остатках и конформационных различий между доменами JH1 и JH2 в TYK2 указывает на отсутствие каталитической активности домена JH2. Домены JH2 семейства JAK, как было показано, регулируют функцию доменов JH1. Общий объем доказательств согласуется с тем, что домен псевдокиназы TYK2 является аутоингибиторным, стабилизируя инактивированное состояние киназного домена, и что низкомолекулярные лиганды могут стабилизировать эту аутоингибиторную конформацию, тем самым предотвращая функцию белка аллостерическим образом (Moslin et al., Med. Chem. Commun., 2017, 700-712).

[0060] Соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd), описанные в настоящем изобретении, представляют собой лиганды TYK2 псевдокиназы. Соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd), описанные в настоящем изобретении, и композиции, содержащие такие соединения, применимы для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

[0061] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

представляет собой C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил, где C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R_7;

X представляет собой -O-, -C(R_9)(R_{10})-, -C(R_9)(R_{10})-O-, -O-C(R_9)(R_{10}), -C(O)-, -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)- или -N(R_{17})-;

L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)-, -C(R_9)(R_{10})-O- или -O-C(R_9)(R_{10})-;

$_2$ представляет собой -N(R_6)-, -N(R_6)CH_2- или -CH_2N(R_6)-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила; или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного циклоалкильного кольца или 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца;

каждый R_3 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и -C_1-C_6алкил-OH;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при

этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R_7 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, оксо, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

каждый R_9 и каждый R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{17} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

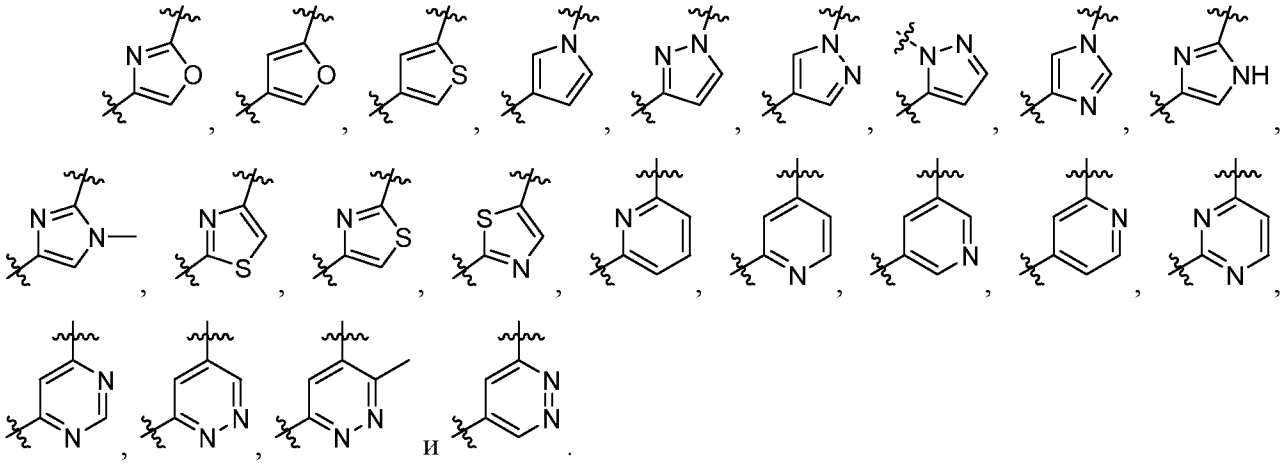
[0062] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

представляет собой C_6-C_{10}арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

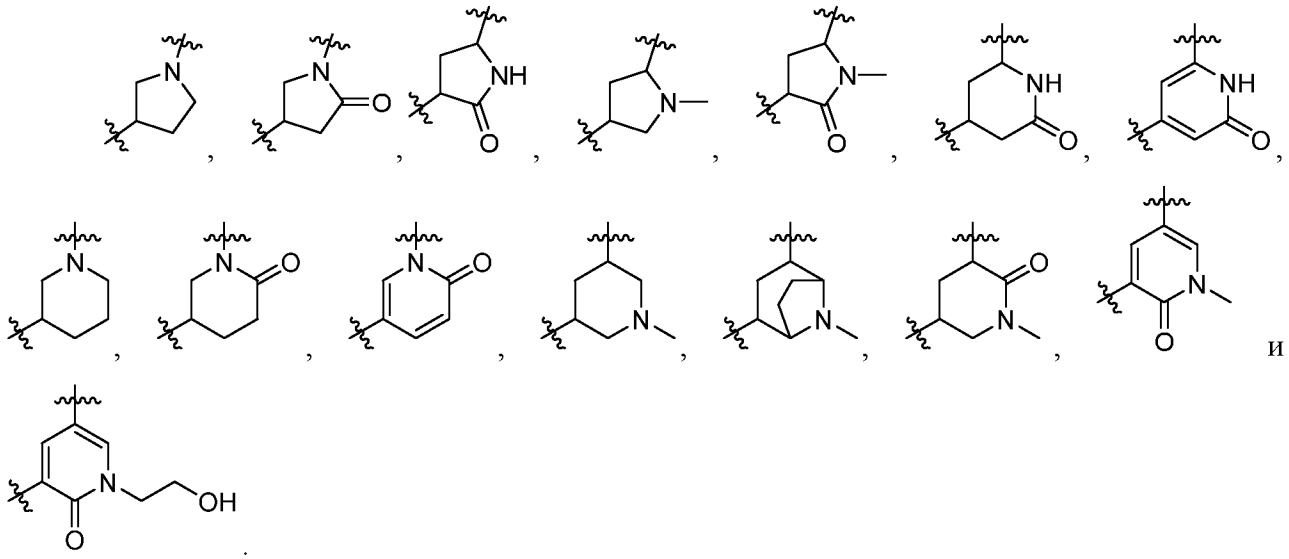
представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

представляет собой C_2-C_9гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, где оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из:



[0063] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, выбранный из:



[0064] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -N(R_3)C(O)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(R_9)(R_{10})-O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -O-C(R_9)(R_{10})-.

[0065] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(H)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6)CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(H)CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -CH_2N(R_6)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -CH_2N(H)-.

[0066] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[0067] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0068] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R_{17})-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0069] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-O-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0070] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0071] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0072] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{13} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо изотопно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы

(I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, где 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси.

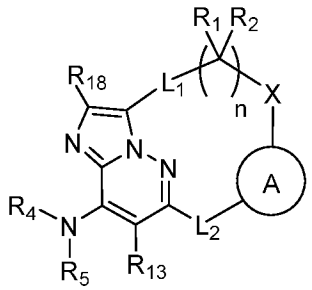
[0073] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[0074] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_3 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и -C_1-C_6алкил-OH.

[0075] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой дейтерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6дейтероалкил.

[0076] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II);

где:

представляет собой C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил, где C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R_7;

X представляет собой -O-, -C(R_9)(R_{10})-, -C(R_9)(R_{10})-O-, -O-C(R_9)(R_{10}), -C(O)-, -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)- или -N(R_{17})-;

L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-, -N(R_3)C(O)-, -C(R_9)(R_{10})-O- или -O-C(R_9)(R_{10})-;

L_2 представляет собой -N(R_6)-, -N(R_6)CH_2- или -CH_2N(R_6)-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила; или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного циклоалкильного кольца или 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца;

каждый R_3 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и -C_1-C_6алкил-OH;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R_7 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, оксо, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

каждый R_9 и каждый R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{17} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

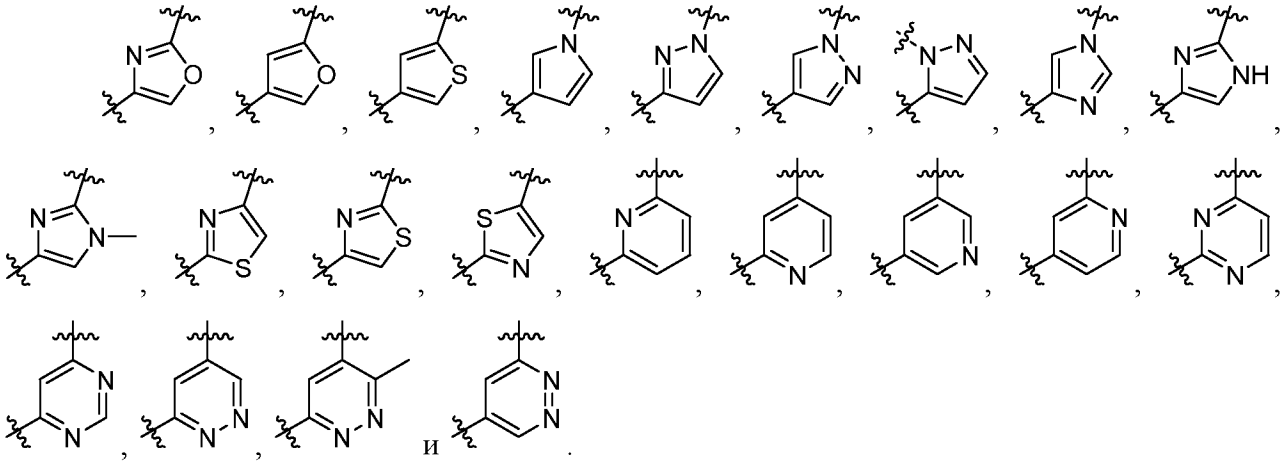
n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[0077] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

представляет собой C_6-C_{10}арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

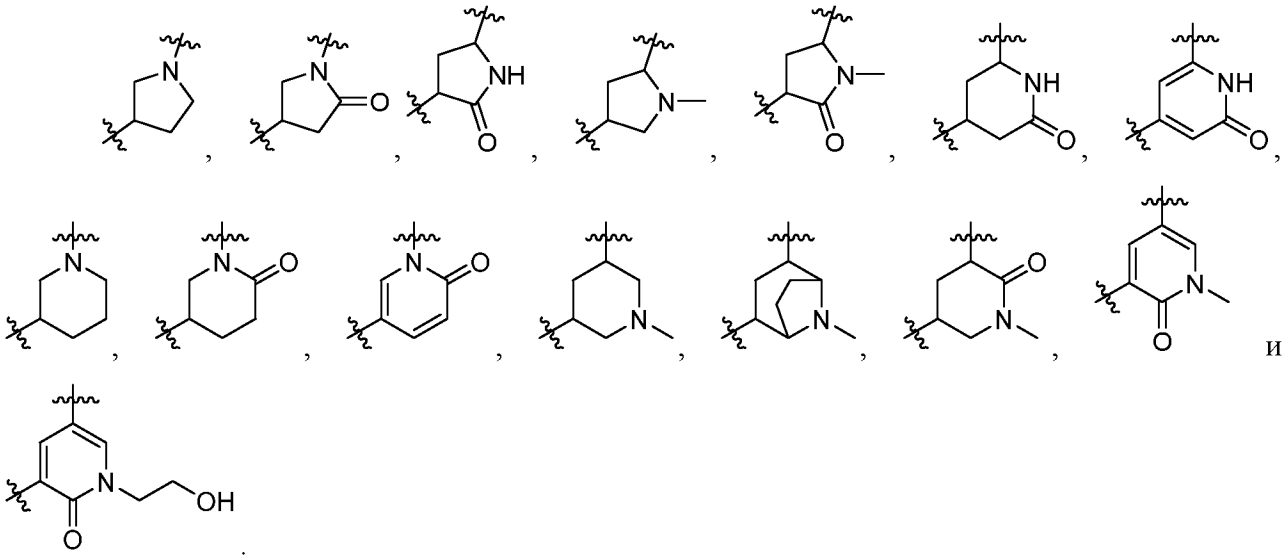
представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, где оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из:



[0078] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R_7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила,

C_1-C_6алкокси и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, выбранный из:



[0079] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -N(R_3)C(O)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(R_9)(R_{10})-O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -O-C(R_9)(R_{10})-.

[0080] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(H)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6)CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(H)CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -CH_2N(R_6)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы

(II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2N(H)-$.

[0081] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 2, и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3, и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0083] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R_{17})-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0084] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-O-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 1. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2O-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0085] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0087] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{13} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или

6-членное гетероарильное кольцо изотопно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, где 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси.

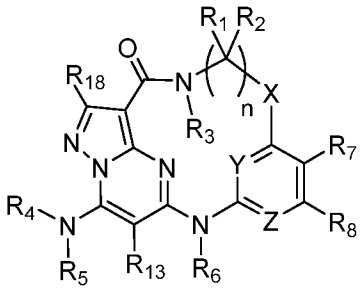
[0088] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[0089] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_3 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и -C_1-C_6алкил-OH.

[0090] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R_{18} представляет собой дейтерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6дейтероалкил.

[0091] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

Y представляет собой =N- или =C(R_{15})-;

Z представляет собой =N- или =C(R_{16})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное

кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[0092] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})$- и Z представляет собой $=C(R_{16})$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})$-, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})$-, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16}

представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =C(R_{16}), R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =C(R_{16}), R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =C(R_{16}), R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[0093] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =C(R_{16})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[0094] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой=C(R_{15})- и Z представляет собой =N-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[0095] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =N-.

[0096] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[0097] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[0098] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[0099] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00100] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{13} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо изотопно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, где 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси.

[00102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

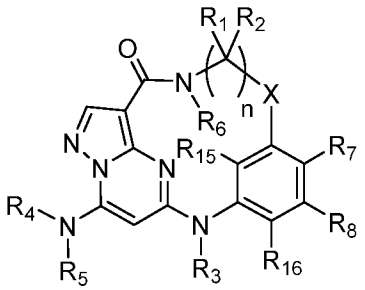
[00103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой дейтерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6дейтероалкил.

[00106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IIIa);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_3-C_6циклоалкил,

C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой водород.

[00108] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00109] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

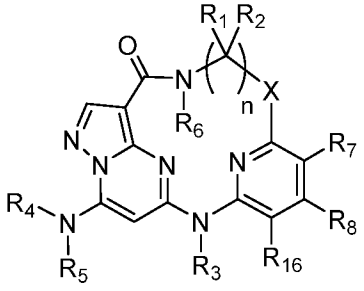
представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00111] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IIIb);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{14}, -N(R_{14})$_2$, -C(=O)OR_{14} и -C(=O)N(R_{14})$_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{16} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и

R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00117] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -$C(R_9)(R_{10})$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с

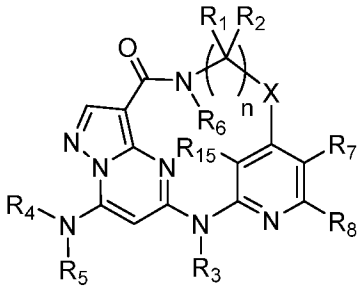
некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00119] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00120] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00122] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IIIc);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{14}, -N(R_{14})$_2$, -C(=O)OR_{14} и -C(=O)N(R_{14})$_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00123] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00124] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00126] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 2, и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

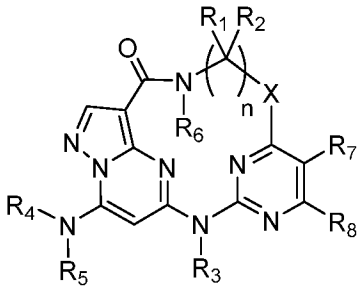
[00127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6

представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IIId);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{14}, -N(R_{14})$_2$, -C(=O)OR_{14} и -C(=O)N(R_{14})$_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и

R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00132] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00133] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -$C(R_9)(R_{10})$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с

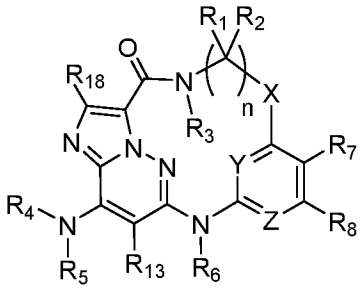
некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00134] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00135] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00137] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IV);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

Y представляет собой =N- или =C(R_{15})-;

Z представляет собой =N- или =C(R_{16})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -$N(R_{11})_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)$N(R_{11})_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, -$S(=O)_2R_{12}$ и -$S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и

C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00138] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$ и Z представляет собой $=C(R_{16})-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$, Z представляет собой $=C(R_{16})$, R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00139] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =C(R_{16})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N-, Z представляет собой =C(R_{16}) и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00140] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой=C(R_{15})- и Z представляет собой =N-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})-, Z представляет собой =N- и R_{15} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =N-.

[00142] 娛соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и

R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00143] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00144] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00145] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00146] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 выбран из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00147] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{13} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо изотопно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, где 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила,

C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси.

[00148] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

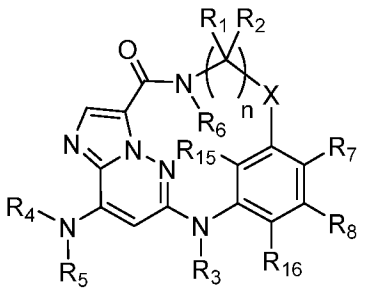
[00149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00150] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой дейтерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы

(IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой C_1-C_6дейтероалкил.

[00152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IVa);

где:

X представляет собой -O- или $-C(R_9)(R_{10})-$;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00153] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород и R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген и R_{16} представляет собой водород.

[00154] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8

представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00155] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n

представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00156] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

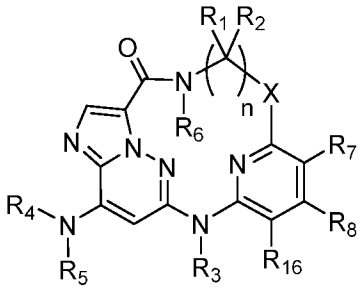
[00157] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00158] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00159] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00160] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IVb);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$,

$-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{16} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00161] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00162] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы

(IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00163] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии

с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

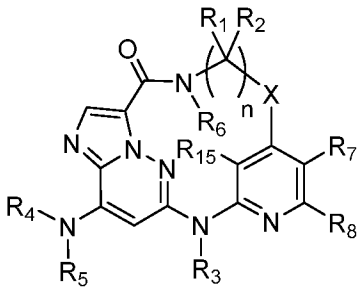
[00164] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00165] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00166] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00167] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00168] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IVc);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

踹$_9$ и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

R_{15} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00169] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} представляет собой C_1-C_6галогеналкил.

[00170] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и

C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00171] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X

представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00172] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2

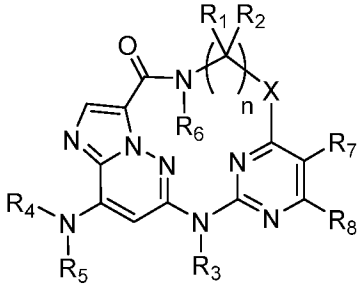
представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$ и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

[00173] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00174] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00175] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00176] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IVd);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{14}, -N(R_{14})$_2$, -C(=O)OR_{14} и -C(=O)N(R_{14})$_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[00177] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила и C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 каждый

представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой C_1-C_6алкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой водород и R_8 представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой галоген и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой C_1-C_6алкокси и R_8 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 представляет собой -CN и R_8 представляет собой водород.

[00178] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 2, каждый R_1 представляет собой водород и один R_2 представляет собой водород, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, n представляет собой 3, один R_1 представляет собой C_1-C_6алкил, а другой R_2 представляет собой C_1-C_6алкил, и оставшиеся R_1 и R_2 каждый представляет собой водород.

[00179] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R_9)(R_{10})-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 1 и R_1 и R_2 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 2 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2- и n представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -CH_2-, n представляет собой 3 и каждый R_1 и каждый R_2 представляет собой водород.

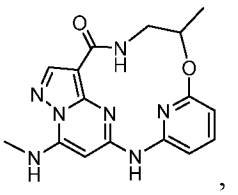
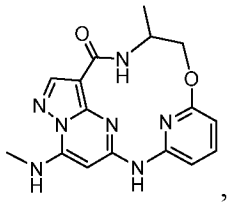
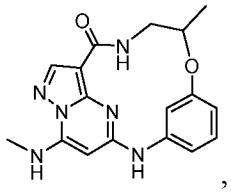
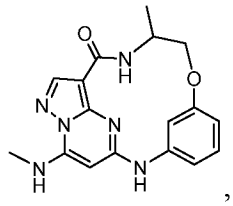
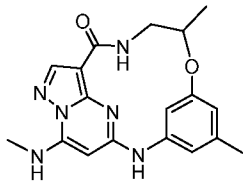
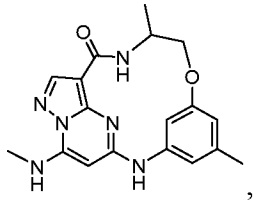
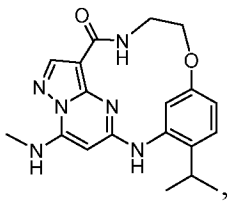
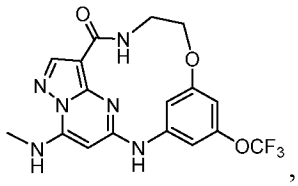
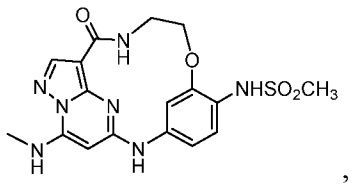
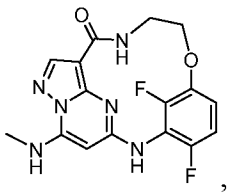
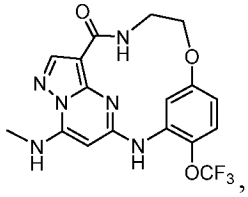
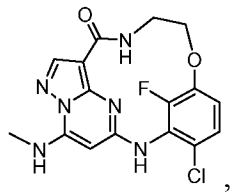
[00180] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

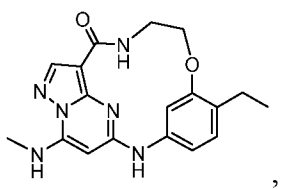
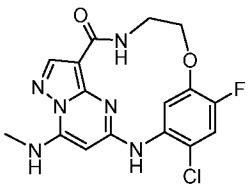
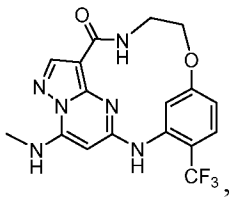
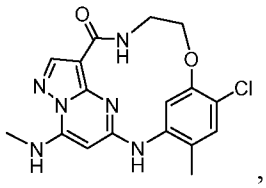
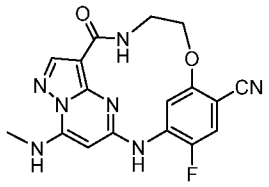
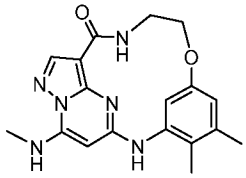
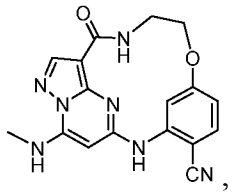
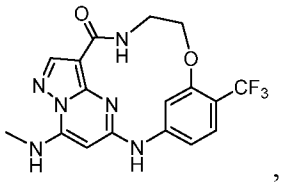
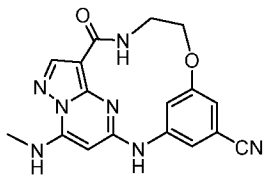
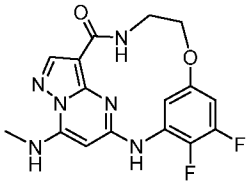
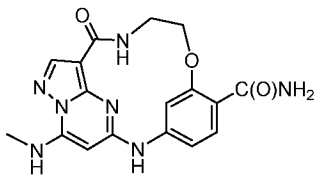
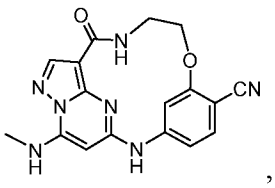
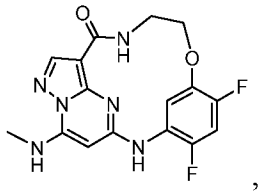
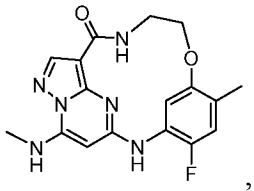
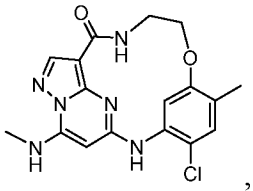
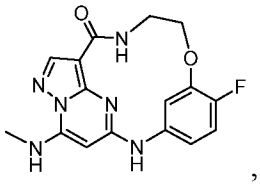
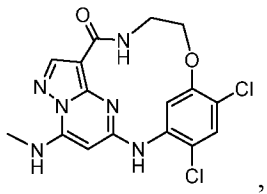
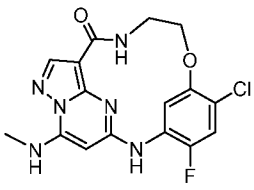
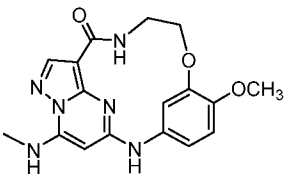
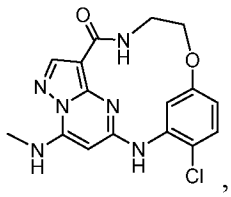
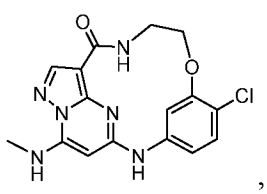
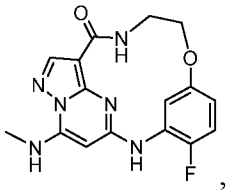
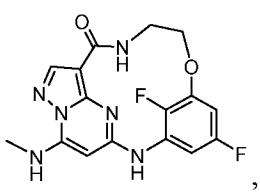
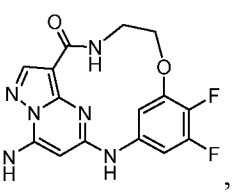
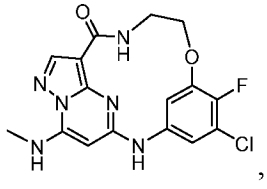
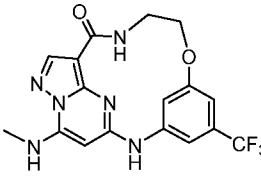
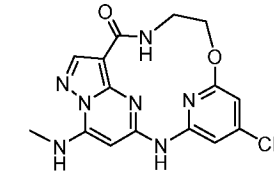
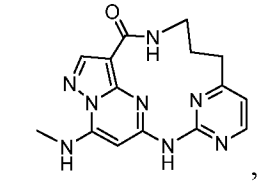
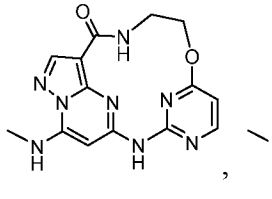
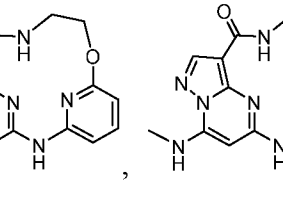
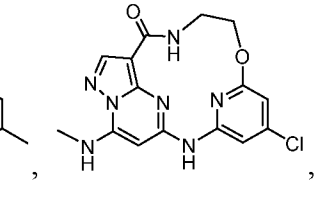
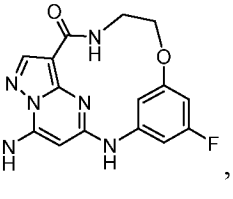
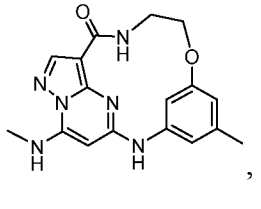
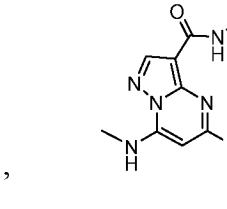
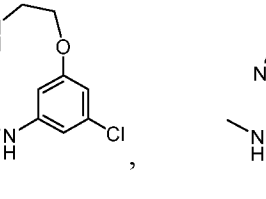
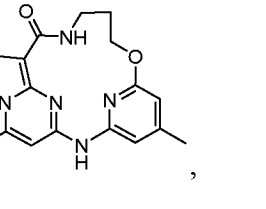
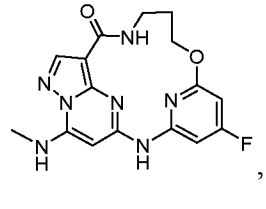
соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 and R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 представляют собой C_1-C_6алкил.

[00181] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00182] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой C_1-C_6алкил.

[00183] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

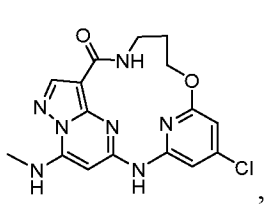
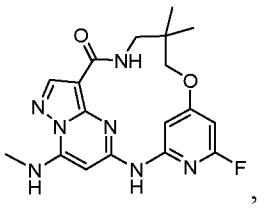
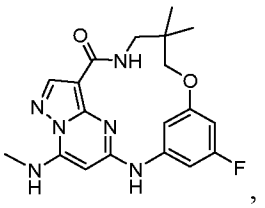
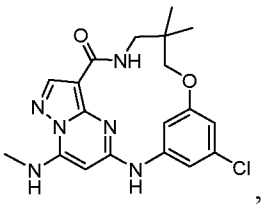
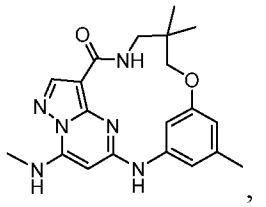
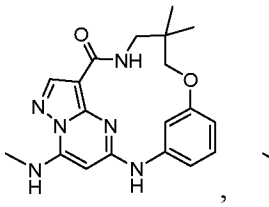
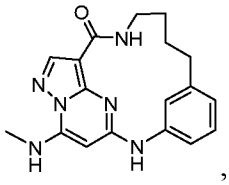
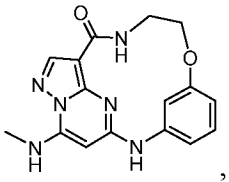
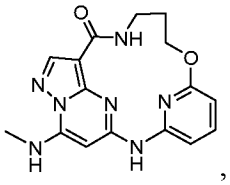
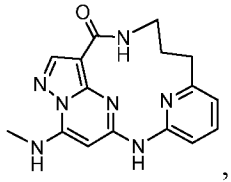
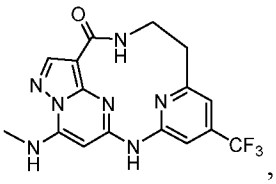
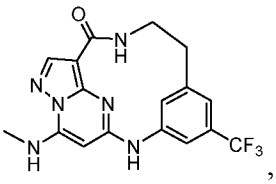
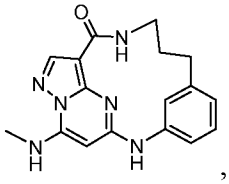
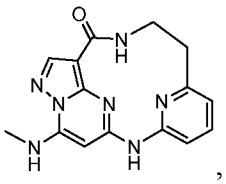
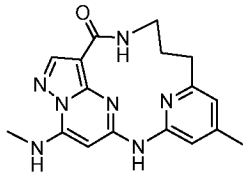
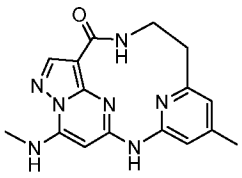
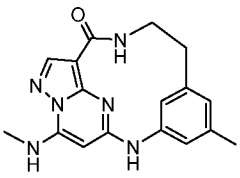
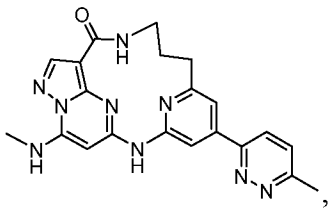
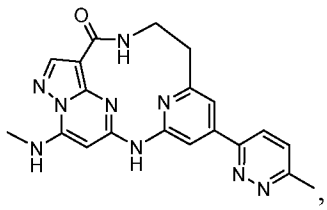
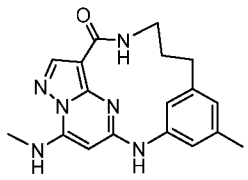
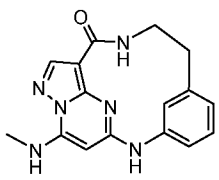

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

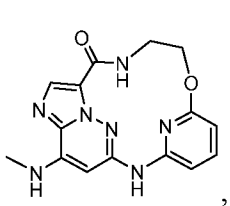
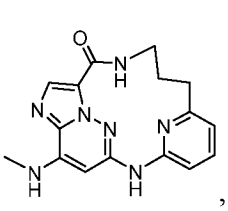
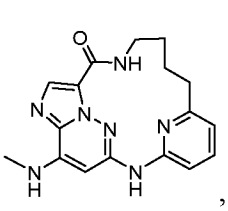
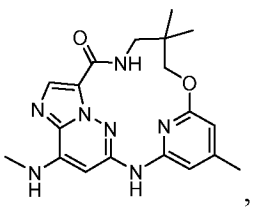
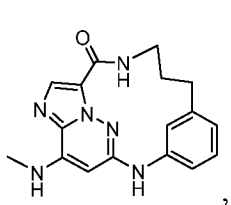
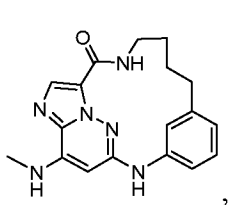
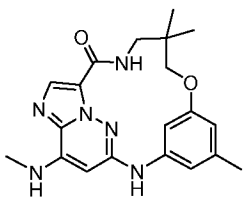
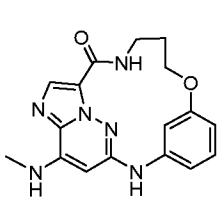
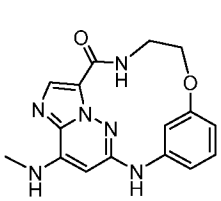
,

,

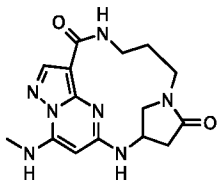
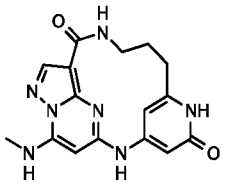
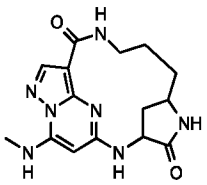
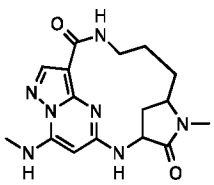
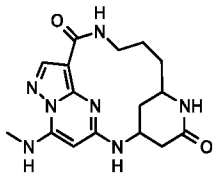
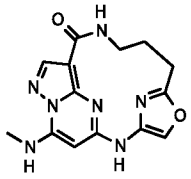
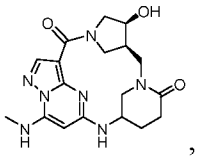
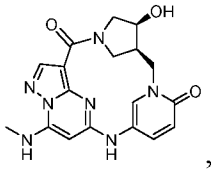
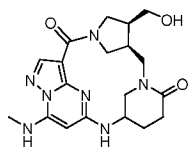
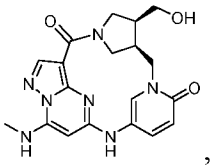
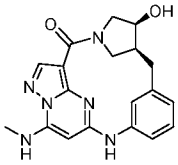
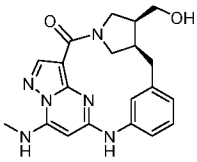
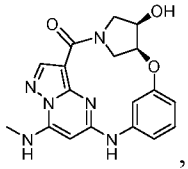
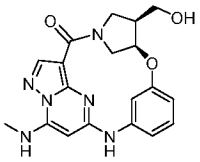
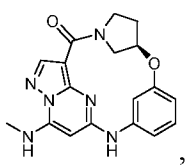
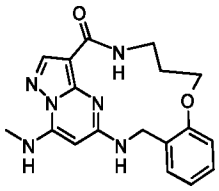
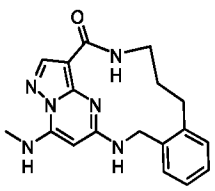
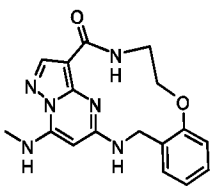
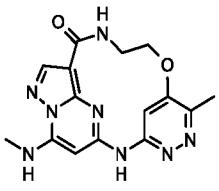
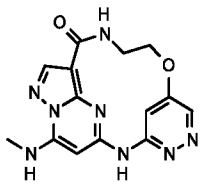
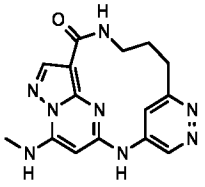
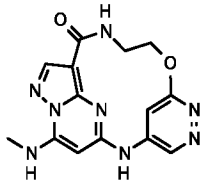
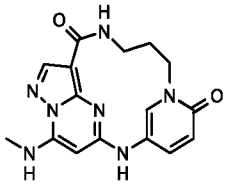
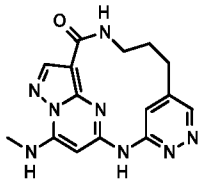
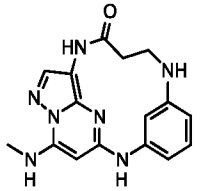
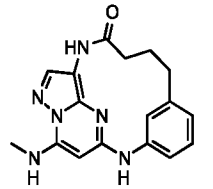
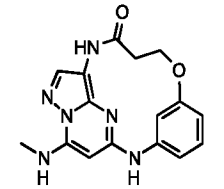
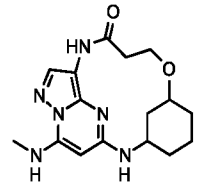
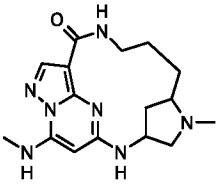
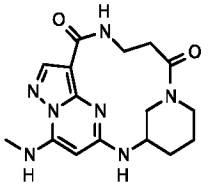
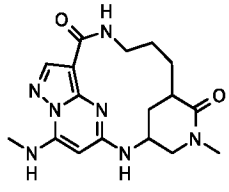
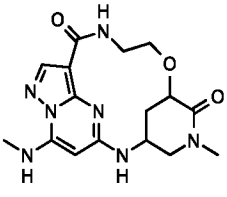
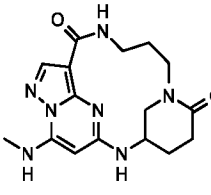
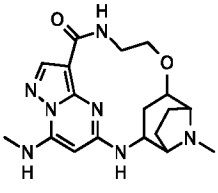
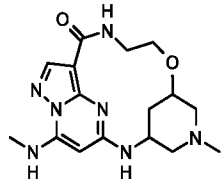
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00184] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00185] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, выбранное из:

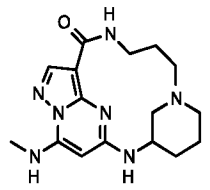
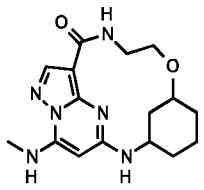
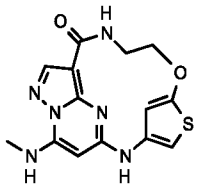
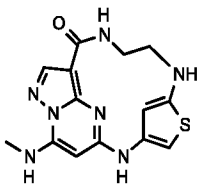
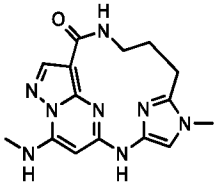
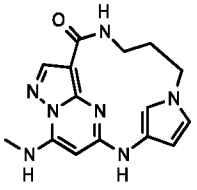
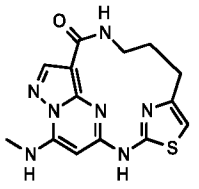
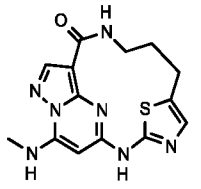
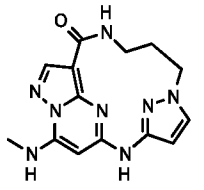
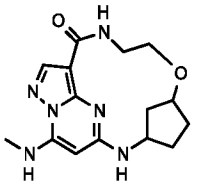
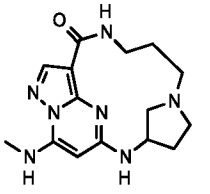
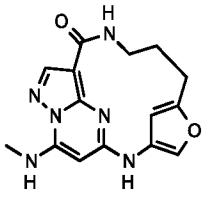

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

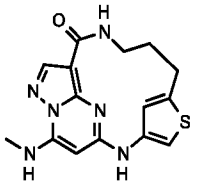
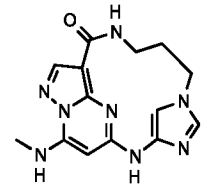
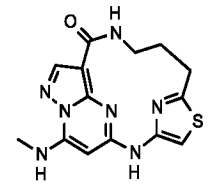
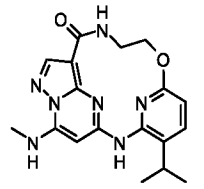
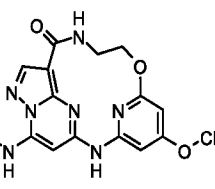
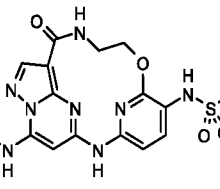
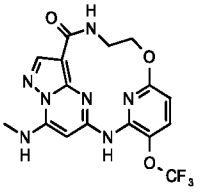
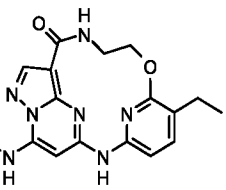
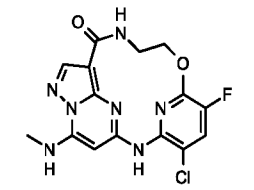
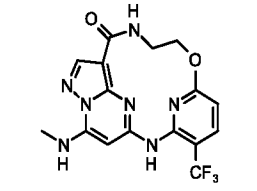
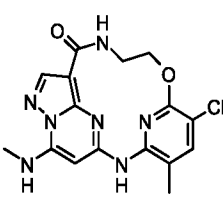
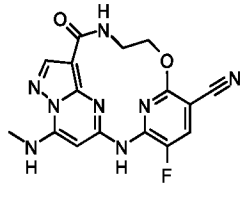
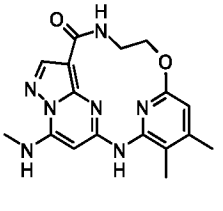
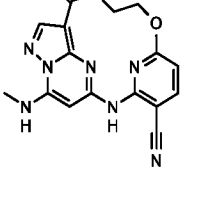
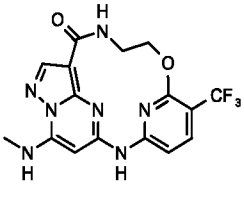
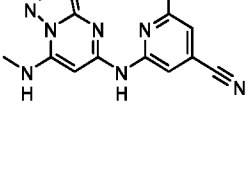
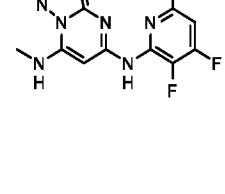
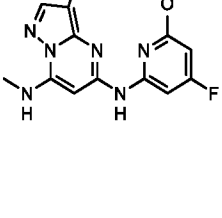
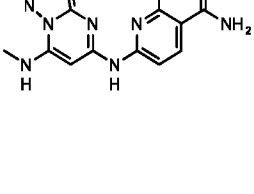
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

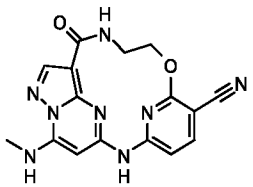
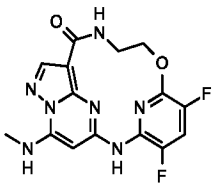
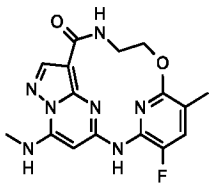
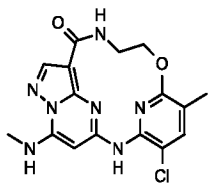
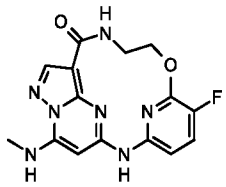
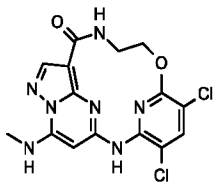
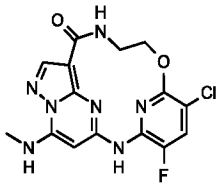
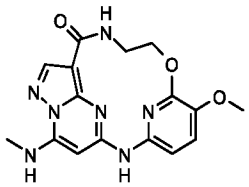
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

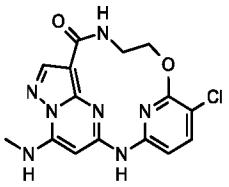
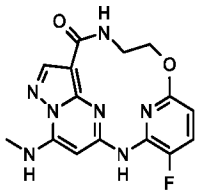
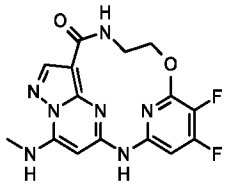
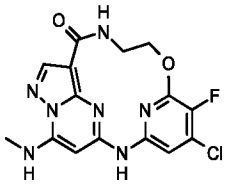
,

,

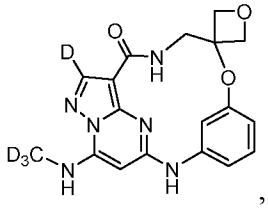
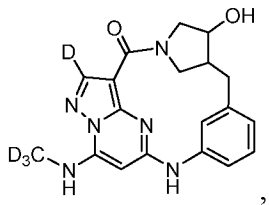
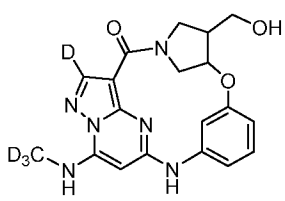
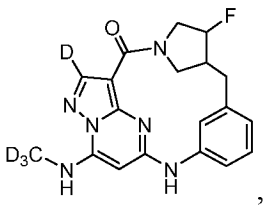
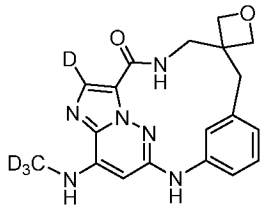
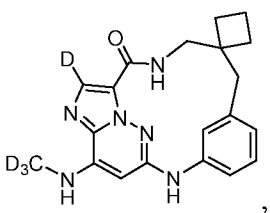
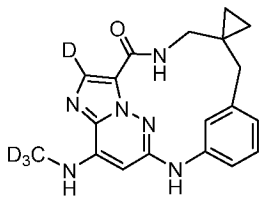
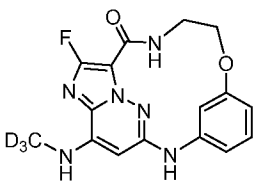
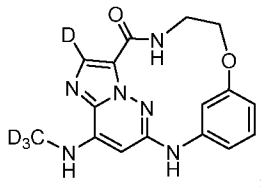
,

,

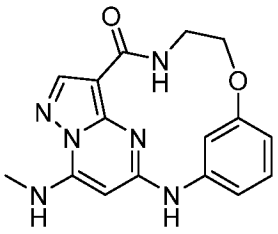
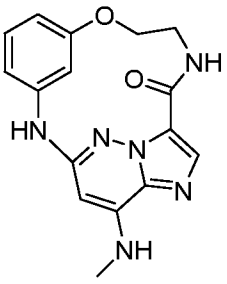
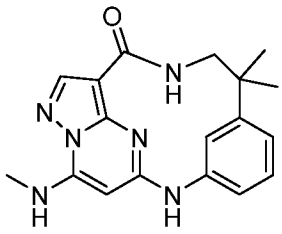
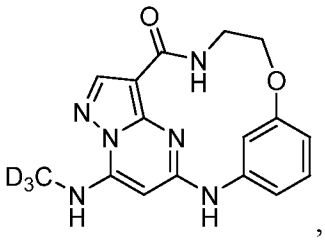
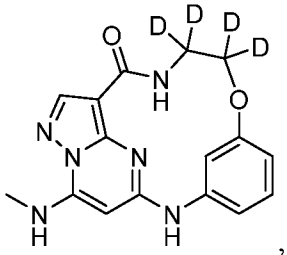
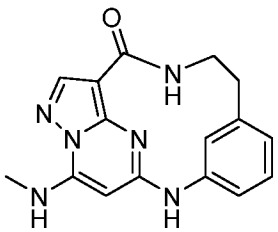
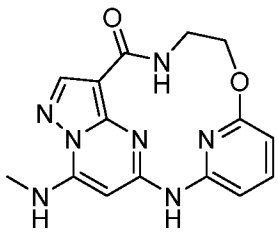
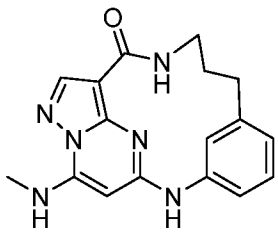
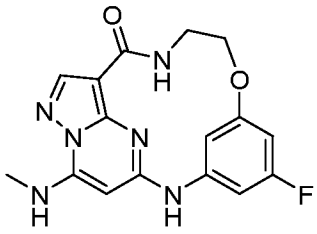
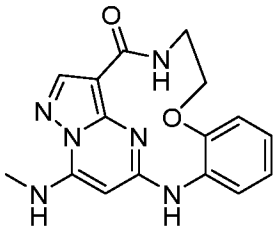
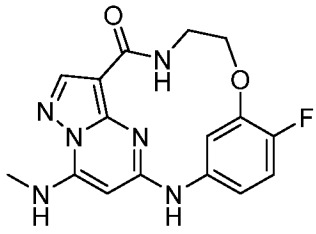
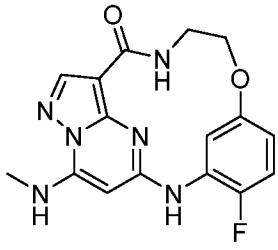
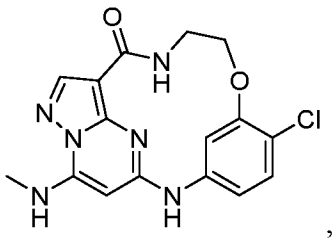
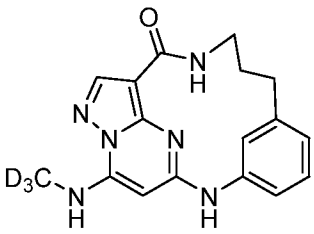
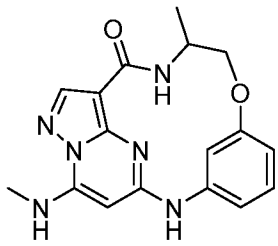
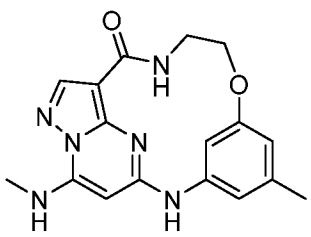
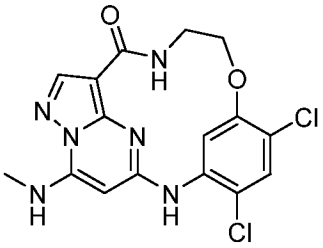
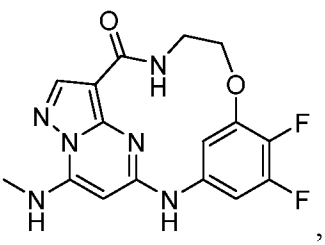
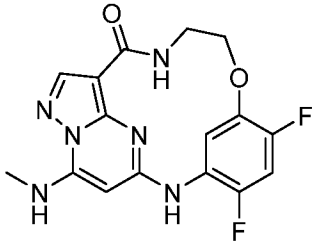
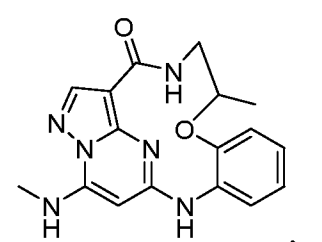
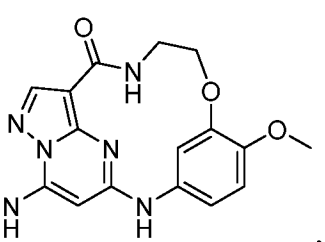
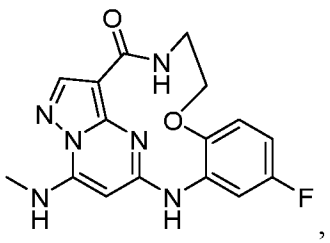
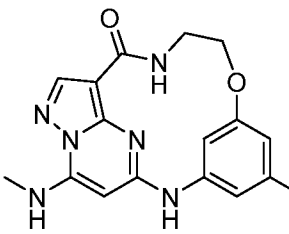
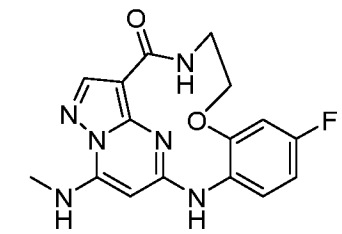

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00186] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

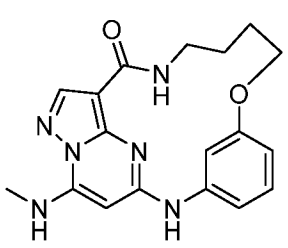
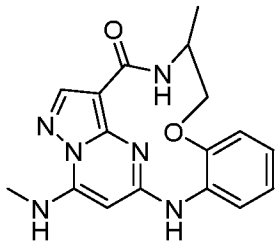
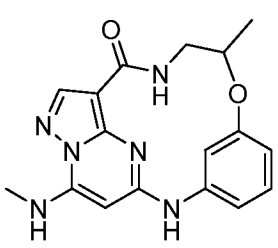
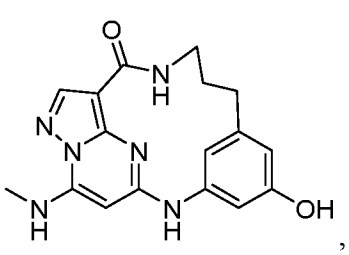
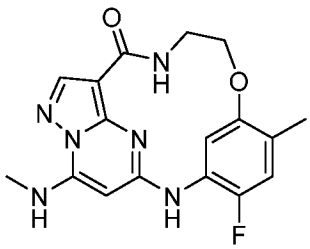
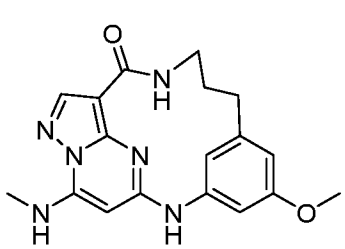
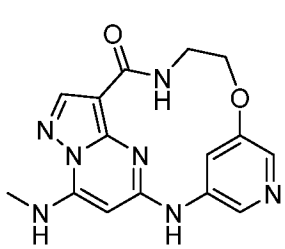
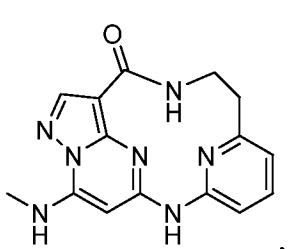
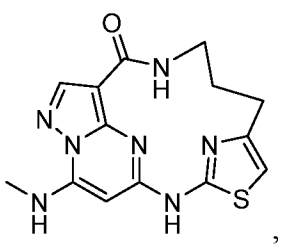
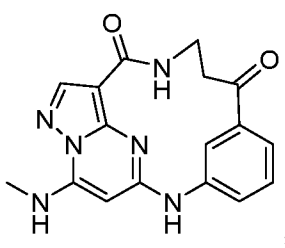
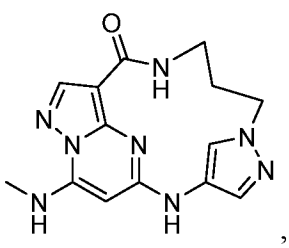
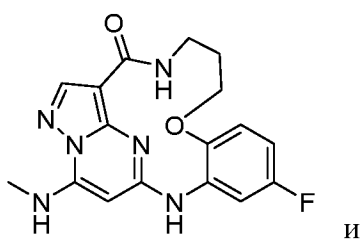
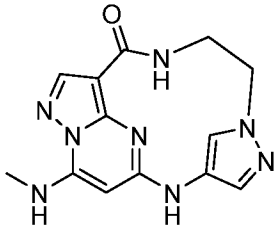
[00187] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00188] В настоящем изобретении предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в настоящей области с получением стабильных фрагментов и соединений.

[00189] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтическое(ие) средство(а) (например, соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd)) присутствует(ют) в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любое описанное выше соединение подходит для любого способа или композиции, описанных в настоящем изобретении.

Дополнительные формы раскрытых в настоящем изобретении соединений

Изомеры

[00190] Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде геометрических изомеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя одну или несколько двойных связей.

Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем изобретении формул. В некоторых ситуациях описанные в настоящем изобретении соединения содержат один или несколько хиральных центров и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и представленных в настоящем изобретении способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные из простой препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, используются для описанных в настоящем изобретении применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде оптически чистых энантиомеров методом хирального хроматографического расщепления рацемической смеси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диссоциируемые комплексы являются предпочтительными (например, кристаллические диастереомерные соли). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами (например, точки плавления, точки кипения, значения растворимости, реакционноспособность и т. п.) и их разделяли с использованием таких различий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диастереомеры разделяли методом хиральной хроматографии или предпочтительно методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливали одновременно с расщепляющим средством любыми практически осуществимыми способами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00191] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в своих изотопно-меченых формах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении

способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно-меченые соединения, которые идентичны перечисленным в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем изобретении, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно. Описанные в настоящем изобретении соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Определенные изотопно-меченые соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, применимы в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Меченые тритием, т. е., ^{3}H и углерод-14, т. е., ^{14}C, изотопы являются особенно предпочтительными для их более легкого получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е., ^{2}H, дает определенные терапевтические преимущества, полученные из большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полураспада *in vivo* или требования к пониженной дозировке. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изотопно-меченые соединения, их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получали любым подходящим способом.

[00192] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения были мечены другими способами, включая в себя без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00193] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00194] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат кислотные или основные группы и, таким образом, реагируют с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие соли получали *in situ* в течение конечного выделения и очистки раскрытых в настоящем изобретении соединений или отдельным осуществлением взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением образованной таким образом соли.

Сольваты

[00195] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде сольватов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Дополнительно в настоящем изобретении описаны способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00196] Сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления образуются в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены или образованы в течение описанных в настоящем изобретении процессов. Только в качестве примера гидраты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены перекристаллизацией из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включая в себя без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения существуют в несольватированных, а также в сольватированных формах. В общем, сольватированные формы рассматривались как эквивалентные несольватированным формам в целях представленных в настоящем изобретении соединений и способов.

Синтез соединений

[00197] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления синтез описанных в настоящем изобретении соединений проводили с применением средств,

описанных в химической литературе, с применением способов, описанных в настоящем изобретении, или их комбинаций. Кроме того, растворители, значения температуры и другие реакционные условия, представленные в настоящем изобретении, могут варьировать.

[00198] В соответствии с другими вариантами осуществления исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, синтезировали или получали от коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

[00199] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения и другие связанные соединения, содержащие разные заместители, синтезировали с применением методик и веществ, описанных в настоящем изобретении, а также таких, которые признаны в области техники, такие, что описаны, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены при помощи ссылки в настоящее раскрытие). Общие способы получения соединения, как раскрыто в настоящем изобретении, могут происходить из реакций, а реакции могут быть модифицированы с применением соответствующих реагентов и условий для введения различны фрагментов, встречающихся в формулах, как представлено в настоящем изобретении. В качестве руководства могут быть использованы следующие способы синтеза.

Применение защитных групп

[00200] В описанных реакциях может быть необходимым защитить желательные в конечном продукте реакционноспособные функциональные группы, например, гидрокси, амино, имино, тио или карбоксигруппы, с целью избегания их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы использовали для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предупреждения таких групп от участия в химических реакциях, пока защитную группу не удалили. Является предпочтительным, если каждая защитная группа была удаляема различными способами. Защитные группы, которые отщеплены при полностью различных реакционных условиях, удовлетворяют требование различного удаления.

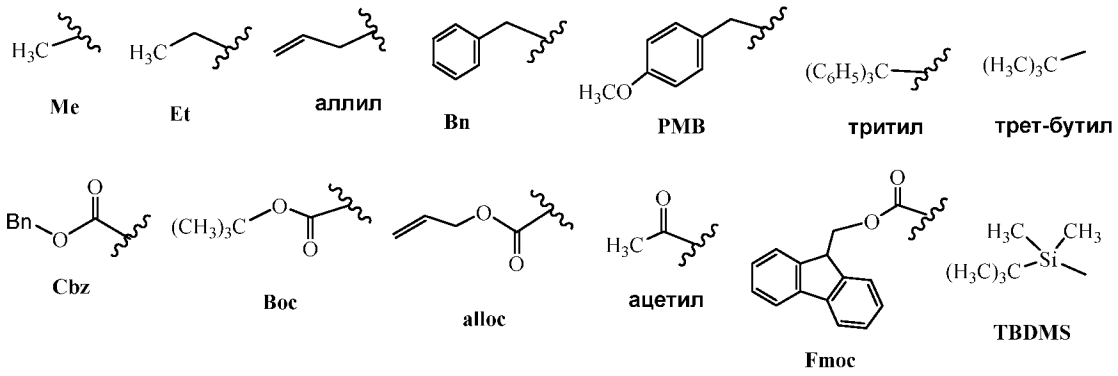
[00201] Защитные группы могут быть удалены кислотой, основанием, при восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных

условиях. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются лабильными по отношению к кислоте и могут быть использованы для защиты карбокси- и гидрокси-реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz группами, которые удаляемы гидрогенолизом, и групп Fmoc, которые лабильны по отношению к основанию. Реакционноспособные фрагменты карбоновых кислот и гидроксильные реакционноспособные фрагменты могут быть блокированы лабильными по отношению к основанию группами, такими как без ограничения метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных лабильными по отношению к кислоте группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые устойчивы к действию как кислоты, так и основания, но удаляемые гидролитически.

[00202] Реакционноспособные фрагменты карбоновой кислоты и гидроксильные реакционноспособные фрагменты также могут быть блокированы гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как способные к водородному связыванию с кислотами аминовые группы могут быть блокированы лабильными по отношению к основанию группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные фрагменты карбоновой кислоты могут быть защищены превращением в простые сложноэфирные соединения, как представлено здесь примером, который включает в себя превращение в алкиловые сложные эфиры, или они могут быть блокированы окислительно удаляемыми защитными группами, такими как 2,4-дметоксибензил, в то время как совместно существующие аминогруппы могут быть блокированы лабильными к фториду силилкарбаматами.

[00203] Аллилблокирующие группы применимы в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку вышеупомянутые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены металлическими или пи-кислотными катализаторами. Например, с аллилблокированной карбоновой кислоты могут быть сняты защитные группы при помощи Pd^0-катализированной реакции в присутствии лабильных по отношению к кислоте трет-бутилкарбаматных или лабильных по отношению к основанию ацетатаминовых защитных групп. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Поскольку остаток присоединен к смоле, тогда функциональная группа будет блокирована и не сможет реагировать. Как только она высвободится из смолы, функциональная группа будет доступна для взаимодействия.

[00204] В основном, блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



[00205] Другие защитные группы, плюс подробное описание методик, подходящих для образования защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Способы лечения и профилактики

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание, нарушение или состояние выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, желудочно-кишечного заболевания, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и

атопического дерматита. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является ревматоидный артрит. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является рассеянный склероз. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является псориаз. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является волчанка. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является желудочно-кишечное заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является болезнь Крона. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения

воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является неспецифический язвенный колит. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является анкилозирующий спондилит. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является витилиго. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболеванием, нарушением или состоянием является атопический дерматит.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00207] Описанные в настоящем изобретении лиганды псевдокиназы TYK2 вводили субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения с целью лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний. Введение лиганд псевдокиназы TYK2, как описано в настоящем изобретении, может быть в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество лиганда псевдокиназы TYK2 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00208] В соответствии с определенными вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения вводили в виде чистого химического вещества. В соответствии с другими вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения объединяли с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем описании как фармацевтически подходящее (или приемлемое)

вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00209] Соответствующим образом, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является(ются) приемлемым(и) или подходящим(и), если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т. е., субъекта) композиции.

[00210] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00211] Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, состоящей в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из

фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00212] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение, как описано в настоящем изобретении, является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем около 5% или менее чем около 1% или менее чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавших промежуточных соединений или побочных продуктов синтеза, которые были образованы, например, одной или несколькими стадиями способа синтеза.

[00213] Такие составы включают в себя составы, подходящие для перорального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

[00214] Приводимые в качестве примера фармацевтические композиции использовали в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает в себя одно или несколько раскрытых соединений в виде активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящих для внешних, тонкокишечных или парентеральных применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активный ингредиент составляли, например, с обычными не токсичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пилюль, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное заданное соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для вызывания требуемого эффекта при процессе или состоянии заболевания.

[00215] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении лиганды псевдокиназы TYK2 вводили субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для местного нанесения для лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний кожи. Под «биологически совместимой формой, подходящей для местного введения» подразумевается форма лиганда псевдокиназы TYK2 для введения, в которой любые токсические эффекты перевешиваются терапевтическими эффектами ингибитора. Введение лиганд псевдокиназы TYK2, как описано в настоящем

изобретении, может быть в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество лиганда псевдокиназы TYK2 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00216] Местное введение лиганда псевдокиназы TYK2 может быть представлено в форме аэрозоля, полутвердой фармацевтической композиции, порошка или раствора. Под термином «полутвердая композиция» подразумевается мазь, крем, целебная мазь, желе или другая фармацевтическая композиция в основном подобной консистенции, подходящей для нанесения на кожу. Примеры полутвердых композиций представлены в главе 17 The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanig, опубликованной Lea and Febiger (1970), и в главе 67 Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition (1975) published by Mack Publishing Company.

[00217] Дермальные или трансдермальные являются другим способом для трансдермальной доставки терапевтических или фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении. Пластыри могут обеспечивать усилитель абсорбции, такой как DMSO, для усиления абсорбции соединений. Пластыри могут включать в себя такие пластыри, которые контролируют скорость доставки лекарственного средства на кожу. Пластыри могут обеспечивать различные системы дозировки, включая резервуарную систему или монолитную систему, соответственно. Конструкция резервуара может, например, содержать четыре слоя: адгезионный слой, который непосредственно контактирует с кожей, контрольную мембрану, которая контролирует диффузию молекул лекарственного средства, резервуар для молекул лекарственного средства и влагостойкий вкладыш. Такая конструкция доставляет одинаковые количества лекарственного средства в течение определенного периода времени, скорость доставки должна быть меньше, чем предел насыщения различных типов кожи. Монолитная конструкция, например, типично содержит только три слоя: адгезионный слой, полимерную матрицу, содержащую соединение, и влагостойкий вкладыш. Такая конструкция доставляет пропитывающее количество лекарственного средства в кожу. Таким образом, доставка контролируется кожей. Как только количество лекарственного средства уменьшается в пластыре ниже уровня насыщения, скорость доставки падает.

[00218] В соответствии с одним вариантом осуществления композиция для местного нанесения может принимать форму, например, гидрогеля на основе полиакриловой кислоты или полиакриламида; мази, например, с полиэтиленгликолем (PEG) в виде носителя в виде стандартной мази DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); или в виде эмульсии, в частности, микроэмульсии на основе воды-в-масле или масла-в-воде, необязательно с добавленными липосомами. Подходящие ускорители пропитывания (средства захвата)

включают в себя производные сульфоксида, такие как диметилсульфоксид (DMSO) или децилметилсульфоксид (децил-MSO) и транскутол (диэтиленгликольмоноэтиловый эфир) или циклодекстрин; а также пирролидоны, например, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон-5-карбоновая кислота или биоразлагаемый N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон и их сложные эфиры жирной кислоты; производные мочевины, такие как додецилмочевина, 1,3-дидодецилмочевина и 1,3-дифенилмочевина; терпены, например, D-лимонен, ментон, а-терпинол, карвол, оксид лимонена или 1,8-цинеол.

[00219] Мази, пасты, кремы и гели также могут содержать вспомогательные вещества, такие как крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота и тальк или их смеси. Порошки и спреи также могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Растворы нанокристаллических противомикробных металлов могут быть превращены в аэрозоли или спреи любым из известных способов, обычно используемым для получения аэрозольных лекарственных препаратов. В общем, такие способы предусматривают повышение давления или обеспечение средств для повышения давления контейнера с раствором, обычно с инертным газом-носителем, и пропусканием сжатого газа через небольшое отверстие. Спреи дополнительно могут содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00220] Носитель также может содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для модификации или поддержания значения pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, стерильности, стабильности, скорости растворения или аромата состава. Композиции против старения кожи также могут дополнительно содержать антиоксиданты, солнцезащитные средства, натуральные ретиноиды (например, ретинол) и другие добавки, обычно встречающиеся в композициях для обработки кожи.

[00221] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный ингредиент смешивали с фармацевтическим носителем, например, традиционными ингредиентами таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с образованием твердой композиции для придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь раскрытого соединения или его не токсичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких композиций для придания им лекарственной формы как гомогенных, это означает, что активный ингредиент

диспергирован равномерно по всей композиции, таким образом, композиция легко подразделяется на равно эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00222] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) заявленную композицию смешивали с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кросскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль в соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции содержат буферные средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т. п.

[00223] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку получали путем сжатия или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сжатые таблетки получали с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметиллцелюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сформованные таблетки получали путем формования в подходящем устройстве смеси заявленной композиции, смоченной

инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, делили насечкой или получали с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00224] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к заявленной композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, циклодекстрины и их смеси.

[00225] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суспензии, в дополнение к заявленной композиции, содержат суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00226] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к заявленной композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления спреи дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00227] Раскрытые в настоящем изобретении композиции и соединения альтернативно вводили при помощи аэрозоля. Это достигали получением водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления используется не водная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления использовали ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют подвергание средства к сдвигу, что приводит к распаду соединений, содержащихся в заявленных композициях. Обычно водный аэрозоль получали составлением водного раствора или

суспензии заявленной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы меняются с требованиями конкретной заявленной композиции, но типично включают в себя неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronics или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, сорбитановые сложные эфиры, масляную кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получали из изотонических растворов.

[00228] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат заявленную композицию в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или не водными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые повторно растворяли в стерильных инъецируемых растворах или дисперсиях сразу перед применением, что в соответствии с некоторыми вариантами осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворы, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

[00229] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые использовались в фармацевтических композициях, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с использованием поверхностно-активных веществ.

[00230] Дозы композиции, включающей в себя по меньшей мере одно соединение, как описано в настоящем изобретении, отличаются в зависимости от состояния пациента (например, человека), состояния, а именно степени заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00231] Фармацевтические композиции вводили способом, подходящим для заболевания, которое лечили (или предупреждали). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определены на основании таких факторов, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, соответствующая доза и курс лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической полезности (например, улучшенный клинический исход, такой как учащенные полные или частичные ремиссии, или более длительная безрецидивная и/или

общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных образцов и/или клинических исследований. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[00232] Пероральные дозировки типично находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех раз или более, в сутки.

[00233] Введение дозы может повторяться в зависимости от фармакокинетических параметров состава для дозировки и используемого пути введения.

[00234] Особенно предпочтительным является составление композиций в виде единичной дозированной формы для облегчения введения и однородности дозирования. В контексте настоящего изобретения единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов-млекопитающих, подлежащих лечению, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, вычисленное из расчета на достижение желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных дозированных форм определяются в соответствии с и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик лиганда псевдокиназы TYK2 и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных для следующего из уровня техники получения такого активного соединения для лечение чувствительности у индивидуумов. Специалист в данной области техники может легко рассчитать конкретную дозу, например, в соответствии с приблизительной массой тела или площадью поверхности тела пациента, или объемом занимаемого телом пространства. Дозу также можно рассчитать в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозы для лечения, специалист в данной области техники выполняет рутинным образом. Такие расчеты могут быть выполнены специалистом в данной области техники без излишнего экспериментирования в свете активностей лигандов псевдокиназы TYK2, раскрытых в настоящем документе, в анализируемых препаратах клеток-мишеней. Точные дозы определяют в сочетании со стандартными исследованиями зависимости ответа от дозы. Следует понимать, что фактически вводимое количество композиции будет определять практикующий врач в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние или состояния, которые подлежат лечению, выбор композиции для введения, возраст, массу и ответ индивидуального пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный пути введения.

[00235] Токсичность и терапевтическая эффективность таких лигандов псевдокиназы TYK2 можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на

клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции) и ED_{50} (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз токсического и терапевтического эффектов является терапевтическим индексом и может быть выражено как соотношение LD_{50}/ED_{50}. Предпочтительными являются лиганды псевдокиназы TYK2, которые демонстрируют большие терапевтические индексы. Хотя можно использовать лиганды псевдокиназы TYK2, которые проявляют токсические побочные эффекты, следует принять меры по разработке системы доставки, которая нацеливает такие ингибиторы на сайт пораженной ткани, чтобы минимизировать возможное повреждение неинфицированных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

[00236] Данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для применения людьми. Доза таких лигандов псевдокиназы TYK2 предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED_{50} с небольшой токсичностью или без нее. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого лиганда псевдокиназы TYK2, используемого в способе, описанном в настоящем документе, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценить в ходе анализов на клеточной культуре. Дозу можно составить на животных моделях с достижением диапазона циркулирующей концентрации в плазме, который включает IC_{50} (т.е. концентрацию лиганда псевдокиназы TYK2, при которой достигается половина максимального подавления симптомов), как определено на клеточной культуре. Подобную информацию можно использовать для более точного определения применимых доз для людей. Концентрацию в плазме можно измерить, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Примеры

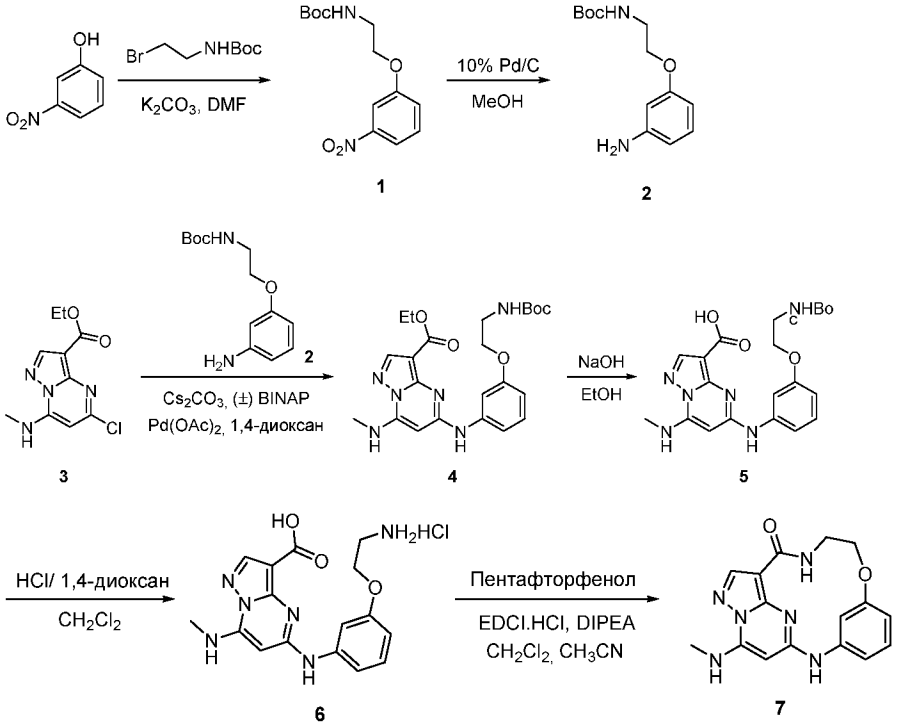
[00237] Последующие примеры предложены с иллюстративной целью и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. Все литературные упоминания в этих примерах и по всему этому описанию включены в настоящее описание путем ссылок для всех используемых тем самым допустимых целей. Исходные вещества и реагенты, используемых для синтеза описанных в настоящем изобретении соединений, могут быть синтезированы или могут быть получены из коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

[00238] В настоящем изобретении использовали стандартные аббревиатуры и

сокращения, как определено в *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A. Другие используемые в настоящем изобретении аббревиатуры и сокращения представлены далее:

AcOH	уксусная кислота
DMF	диметилформамид
DMP	перйодинан Десса-Мартина
dppf	(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Экв.	эквивалент
HBTU	*N,N,N′,N′*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	метанол
TEA	триэтиламин
К. т.	комнатная температура

Пример 1: Синтез (1^{3}E,1^{4}E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-она (7)



[00239] К перемешанному раствору 3-нитрофенола (5,0 г, 35,97 ммоль) в DMF

(100 мл) в инертной атмосфере добавляли карбонат калия (7,44 г, 53,95 ммоль) и трет-бутил(2-бромэтил)карбамат (8,02 г, 35,97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил(2-(3-нитрофенокси)этил)карбамата (**1**) (2,0 г, 20%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (t, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[00240] К перемешанному раствору трет-бутил(2-(3-нитрофенокси)этил)карбамата (**1**) (2,0 г, 7,09 ммоль) в MeOH (30 мл) в инертной атмосфере добавляли 10% Pd/C (600 мг, 50% влажн.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитный слой и промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(2-(3-аминофенокси)этил)карбамата (**2**) (1,6 г, 90%) в виде коричневого сиропа. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,97-6,92 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,17-6,10 (m, 2H), 6,06 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,28-3,11 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

[00241] К перемешанному раствору этил-5-хлор-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**3**) (750 мг, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в инертной атмосфере добавляли трет-бутил(2-(3-аминофенокси) этил)карбамат (**2**) (1,11 г, 4,42 ммоль) и карбонат цезия (1,91 г, 5,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Затем $Pd(OAc)_2$ (172 мг, 0,76 ммоль) и (±) BINAP (734 мг, 1,18 ммоль) добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в закупоренной пробирке. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением этил-5-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**4**) (800 мг, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,94 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00242] К перемешанному раствору этил-5-((3-(2-((трет-

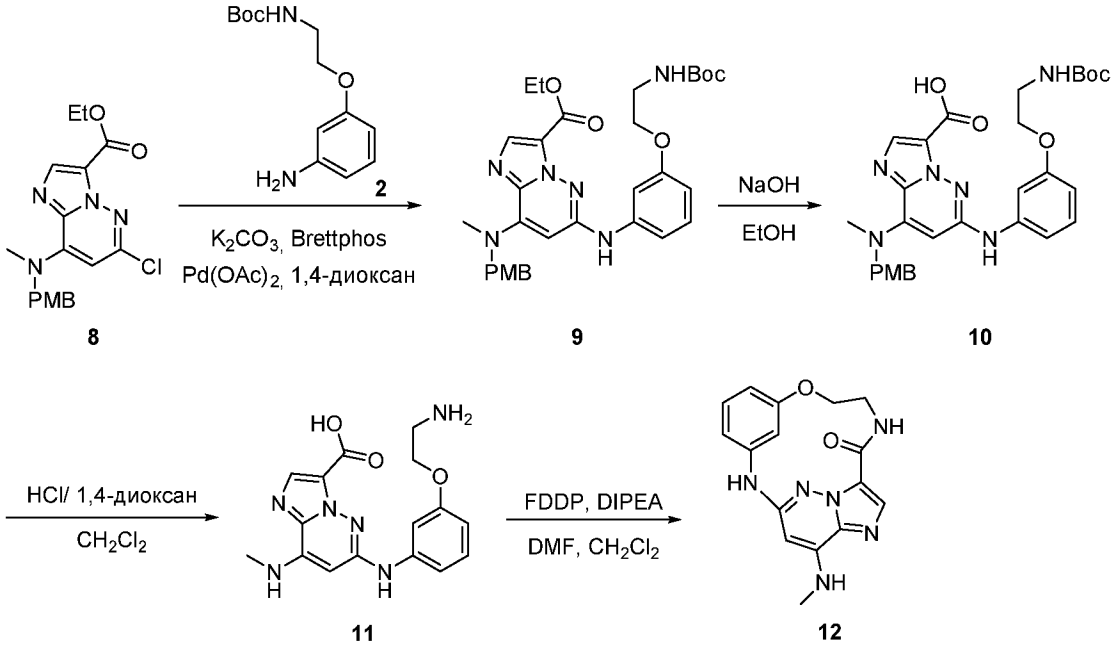
бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**4**) (700 мг, 1,48 ммоль) в EtOH (32 мл) в инертной атмосфере добавляли гидроксид натрия (5 мл, 2,0 н в H_2O) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем подкисляли 2,0 н раствором HCl и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**5**) (650 г, 98%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,69 (br s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H).

[00243] К перемешанному раствору 5-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**5**) (750 мг, 1,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (21 мл) в инертной атмосфере добавляли HCl (10 мл, 4,0 *M* в 1,4-диоксане) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали эфиром (2 × 25 мл) и EtOAc (2 × 25 мл) с получением 5-((3-(2-аминоэтокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида (**6**) (500 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,03 (br s, 1H), 8,33-8,22 (m, 4H), 8,14 (br s, 2H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,91 (s, 3H).

[00244] К перемешанному раствору 5-((3-(2-аминоэтокси)фенил)амино)-7-(метиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида (**6**) (550 мг, 1,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл) в инертной атмосфере добавляли EDCI.HCl (556 мг, 2,91 ммоль) и пентафторфенол (535 мг, 2,91 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток совместно дистиллировали при помощи *н*-пентана (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. К раствору остатка в CH_3CN (15,0 мл) при 70°C добавляли диизопропилэтиламин (3 мл, 17,46 ммоль) в CH_3CN (94 мл) по каплям при 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 н раствором HCl (30 мл), водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением (1[3]E,1[4]E)-1[7]-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-она (**7**) (25 мг, 5%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,73 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,93 (d, J = 4,8 Гц, 3H); LCMS: 99,28%; 325,2 $(M+H)^+$.

Пример 2: Синтез (E)-1[8]-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(6,3)-имидазо[1,2-b]пиридазин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-она (12)



[00245] К перемешанному раствору этил-6-хлор-8-((4-метоксибензил)(метил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилата (**8**) (1,2 г, 3,20 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) в инертной атмосфере добавляли трет-бутил(2-(3-аминофенокси)этил)карбамат (**2**) (970 мг, 3,85 ммоль) и карбонат калия (885 мг, 6,41 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Затем $Pd(OAc)_2$ (144 мг, 0,64 ммоль) и Brettphos (344 мг, 0,64 ммоль) добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч в закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением этил-6-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-8-((4-метоксибензил)(метил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (**9**) (1,5 г, 2,54 ммоль, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Гц,

2H), 6,48 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43-4,38 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 12H).

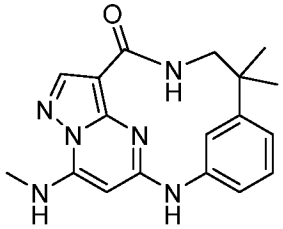
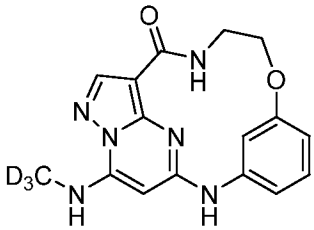
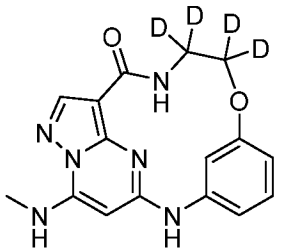
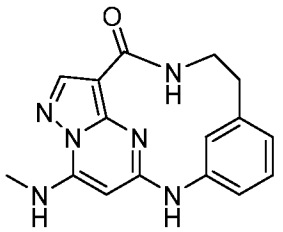
[00246] К перемешанному раствору этил-6-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-8-((4-метоксибензил)(метил)амино)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (**9**) (1,5 г, 2,54 ммоль) в EtOH (45 мл) в инертной атмосфере добавляли гидроксид натрия (7,5 мл, 2,0 н в воде) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 90 мин. Реакционную смесь затем подкисляли 2 н раствором HCl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-8-((4-метоксибензил)(метил)амино) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (**10**) (1,2 г, 2,13 ммоль, 84%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,74 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,24-7,08 (m, 4H), 6,92 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,68 Гц, 2H), 6,48 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

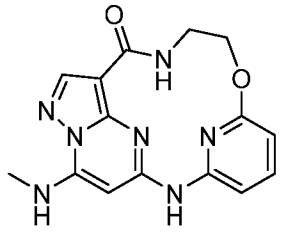
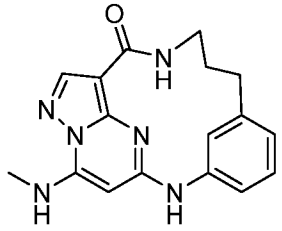
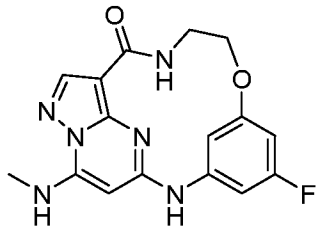
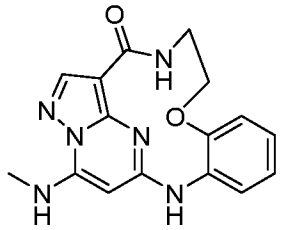
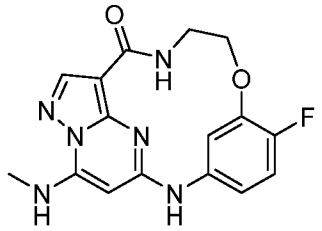
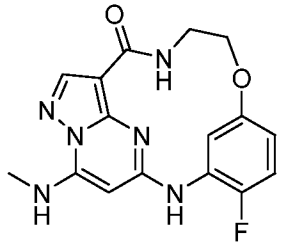
[00247] К перемешанному раствору 6-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)фенил)амино)-8-((4-метоксибензил)(метил)амино)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (**10**) (1,0 г, 1,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) в инертной атмосфере добавляли HCl (10 мл, 4,0 *M* в 1,4-диоксане) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали эфиром (2 × 25 мл) и EtOAc (2 × 25 мл) с получением 6-((3-(2-аминоэтокси)фенил)амино)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (**11**) (650 мг, неочищенной) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,30-7,13 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

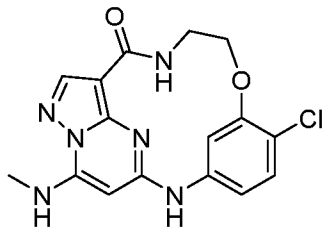
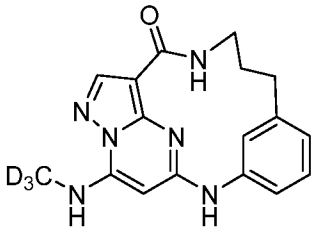
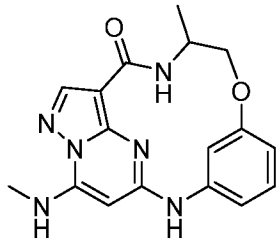
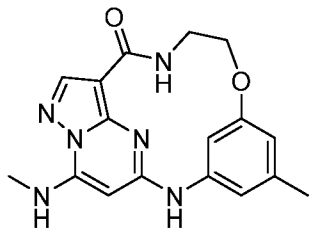
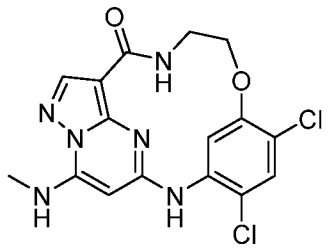
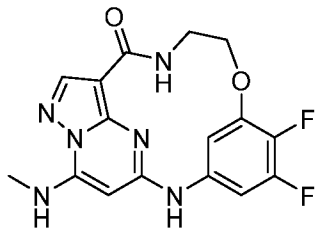
[00248] К перемешанному раствору 6-((3-(2-аминоэтокси)фенил)амино)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (**11**) (550 мг, 1,60 ммоль) в CH_2Cl_2:DMF (4:1) (55 мл) в инертной атмосфере добавляли FDDP (803 мг, 2,09 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,24 мл, 12,86 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 2,0 *M* раствором карбоната натрия (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

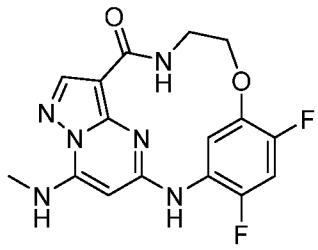
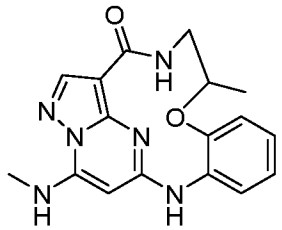
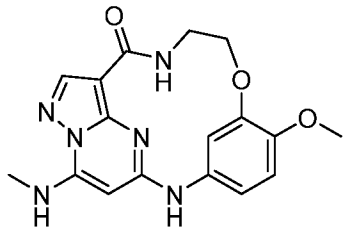
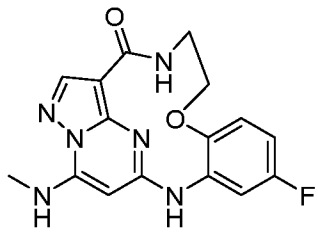
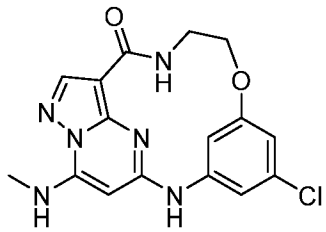
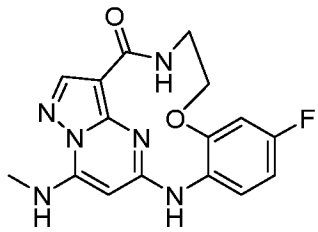
Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением (E)-1[8]-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(6,3)-имидазо[1,2-b]пиридазин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-она (**12**) (14 мг, 3%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,36 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,57-4,43 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 2,89 (d, J = 4,8 Гц, 3H); LCMS: 94,74%; 325,3 $(M+H)^+$.

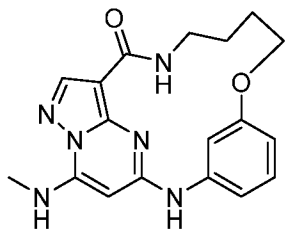
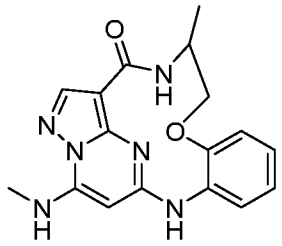
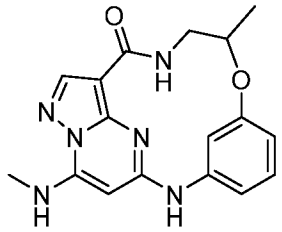
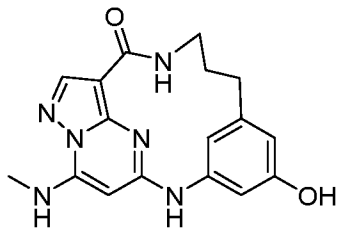
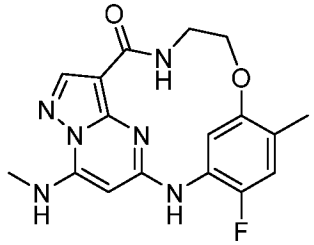
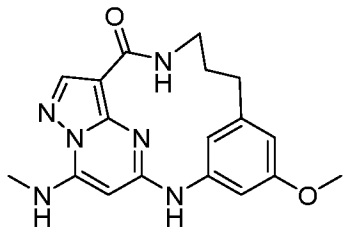
[00249] Соединения **13-47** получали подобными процедурами, как описано в предыдущих примерах.

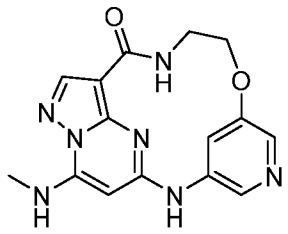
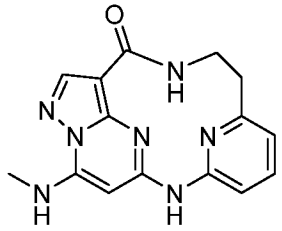
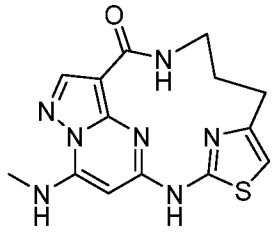
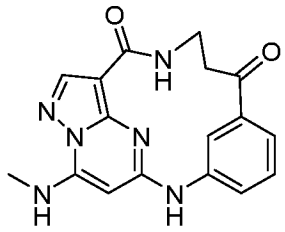
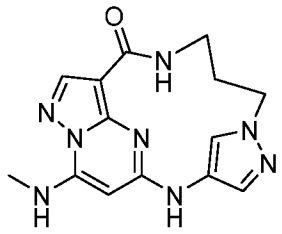
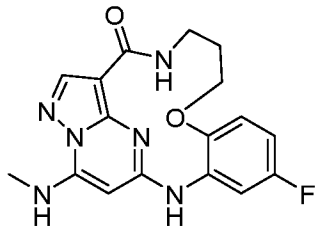
Соединение	**Структура**	**Название**	**MS $[M+H]^+$**
13		(1^3E,1^4E)-4,4-диметил-1^7-(метиламино)-2,6-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a] пиримидин-3(1,3)-бензолациклогептафан-7-он	337,3
14		(1^3E,1^4E)-1^7-((метил-d_3)амино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a] пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	328,4
15		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он-5,5,6,6-d4	329,3
16		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-2,6-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклогептафан-7-он	309,0

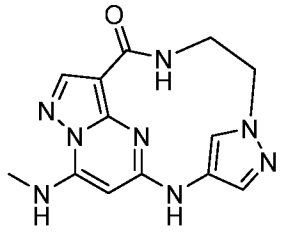
17		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(2,6)-пиридинациклооктафан-8-он	326,4
18		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	323,6
19		(1^3E,1^4E)-3^5-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	343,2
20		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он	324,5
21		(1^3E,1^4E)-3^4-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	343,3
22		(1^3E,1^4E)-3^6-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	343,2

23		(1^3E,1^4E)-3^4-хлор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	359,3
24		(1^3E,1^4E)-1^7-((метил-d3)амино)-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	326,3
25		(1^3E,1^4E)-6-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	339,5
26		(1^3E,1^4E)-3^5-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	339,3
27		(1^3E,1^4E)-3^4,3^6-дихлор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	394,3
28		(1^3E,1^4E)-3^4,3^5-дифтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	361,3

29		(1^3E,1^4E)-3^4,3^6-дифтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	361,2
30		(1^3E,1^4E)-5-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он	339,5
31		(1^3E,1^4E)-3^4-метокси-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	355,4
32		(1^3E,1^4E)-3^5-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он	343,3
33		(1^3E,1^4E)-3^5-хлор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	359,8
34		(1^3E,1^4E)-3^4-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он	342,4

35		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,9-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклодекафан-10-он	353,1
36		(1^3E,1^4E)-6-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он	339,5
37		(1^3E,1^4E)-5-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	339,5
38		(1^3E,1^4E)-3^5-гидрокси-1^7-(метиламино)-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	339,3
39		(1^3E,1^4E)-3^6-фтор-34-метил-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	357,2
40		(1^3E,1^4E)-3^5-метокси-1^7-(метиламино)-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-8-он	353,4

41		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-4-окса-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(3,5)-пиридинациклооктафан-8-он	326,6
42		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-2,6-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(2,6)-пиридинациклогептафан-7-он	310,2
43		(1^2Z,3^3E,3^4E)-3^7-(метиламино)-2,5-диаза-1(2,4)-тиазол-3(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидинациклооктафан-4-он	330,2
44		(1^3E,1^4E)-1^7-(метиламино)-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,3)-бензолациклооктафан-4,8-дион	337,0
45		(1^3E,1^4E,3^4E)-1^7-(метиламино)-31H-2,7-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(4,1)-пиразолациклооктафан-8-он	313,2
46		(1^3E,1^4E)-3^5-фтор-1^7-(метиламино)-4-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3(1,2)-бензолациклононафан-9-он	357,4

47		(1[3]E,1[4]E,3[4]E)-1[7]-(метиламино)-31H-2,6-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3(4,1)-пиразолациклогептафан-7-он	299,2

Пример 3: Анализ JAK/TYK2

[00250] 10 мМ сток-раствор тестируемого соединения или 1 мМ сток-раствор контрольного соединения (тофацитиниб, руксолитиниб или стауроспорин) в DMSO разбавляли до 0,4 мМ в DMSO. 3-х кратное серийное разведение проводили в DMSO с получением 10 различных концентраций соединения. Анализ проводили на 384-луночном белом планшете. 0,5 мкл 40-кратного раствора соединения в DMSO при различных концентрациях смешивали с 10 мкл 2-кратного фермента, полученного в реакционном буфере (20 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Tween, 1 мМ DTT, pH 7,5). 10 мкл 2-кратной субстратной смеси, полученной в реакционном буфере, затем добавляли для начала реакции. Проводили короткое вращение, чтобы осадить все растворенные вещества на дно планшета. Конечные концентрации тестируемого соединения в реакционной смеси составляли 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41,2, 13,7, 4,57, 1,52 и 0,51 нМ. Концентрации контрольного соединения были в десять раз меньше. Ферментативную реакцию проводили при 25 °C в течение 1-2 часов. Добавляли 10 мкл Kinase Glo Reagents, чтобы остановить реакцию и получить сигнал люминесценции, который измеряли с помощью Envision. Сигнал люминесценции обратно пропорционален киназной активности. Реакционная смесь, которая не содержит фермент, служила отрицательным контролем. Смесь без какого-либо соединения служила положительным контролем. Конечная концентрация ферментов и субстратов, а также время инкубации приведены в таблице ниже.

	[фермент]	**[ATP]**	**[субстрат]**	**время**
JAK1	7,5 нМ	2 мкМ	30 мкМ (IRS-1)	1 час
JAK2	0,8 нМ	2 мкМ	4 мкМ (pEY)	1 час
JAK3	1,5 нМ	2 мкМ	4 мкМ (pEY)	1 час
TYK2	9 нМ	2 мкМ	30 мкМ (IRS-1)	1 час

Пример 4: Анализ совместной стимуляции в лизированной цельной крови. JAK2: анализ стимулированного GM-CSF фосфорилирования STAT5 и стимулированного JAK1/TYK2 фосфорилирования STAT1

Лизис крови человека с применением буфера для лизиса эритроцитов от abcam

[00251] Буфер для лизиса эритроцитов разбавляли до однократной концентрации дистиллированной водой. Добавляли 2 мл крови к 38 мл однократного буфера для лизиса эритроцитов. Инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. Вращали при 300g в течение 5 минут для сбора осадка. Повторяли лизис при необходимости. Осадок ресуспендировали в 5 мл cRPMI.

Обработка соединением и цитокинами

[00252] Аликвоту 80 мкл лизированной крови человека добавляли в лунки 96-луночного планшета с глубокими лунками. 10 мкл (10-кратная концентрация) различных концентраций соединений добавляли во все лунки, за исключением контролей (неокрашенные и нестимулированные) и смешивали их с помощью 100 мкл многоканальной системы. Добавляли 10 мкл среды RPMI в контроли. Информация о разбавлении соединений и диапазоне разбавления приведена в Приложении. Инкубировали на водяной бане или в инкубаторе с CO_2 в течение 1 часа при 37 °C. Добавляли 10 мкл (10-кратная концентрация) смеси цитокинов (GM-CSF и IFNa) (конечная концентрация 10 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IFNa) в каждую лунку, за исключением нестимулированных и неокрашенных контролей, и инкубировали далее в течение 20 минут на водяной бане при 37°C.

Лизис и фиксация эритроцитов

[00253] Добавляли 900 мкл предварительно нагретого однократного раствора Fix/Lyse (Приложение) и тщательно смешивали с применением 1000 мкл многоканальной системы, затем инкубировали на водяной бане при 37 °C в течение 10 минут (включая время добавления). Центрифугировали при 800×g в течение 5 минут при 40 °C, удаляли 900 мкл супернатанта и добавляли 900 мкл однократного PBS. Центрифугировали при 800×g в течение 5 минут при 40°C, удаляли 900 мкл супернатанта. Промывали еще раз с применением 900 мкл PBS (необязательно) и ресуспендировали осадок в 100 мкл PBS.

Пермеабилизация

[00254] Разрушали осадок осторожным постукиванием и ресуспендировали в 1000 мкл буфера BD Phosflow Perm Buffer III, и инкубировали планшет на льду в течение 30 минут. Центрифугировали планшет при 800×g в течение 5 минут при 40 °C. Промывали еще два раза с помощью 1000 мкл окрашивающего буфера BD Pharmingen Stain Buffer.

Обработка антителом

[00255] Разрушали осадок осторожным постукиванием. Ресуспендировали осадок в 100 мкл окрашивающего буфера и добавляли 5 мкл антитела pSTAT5_AF488 и 5 мкл pSTAT1_PE во все лунки, кроме неокрашенного контроля, и тщательно смешивали с применением 200 мкл многоканальной системы, инкубировали в течение ночи при 40 °C.

Добавляли 900 мкл промывочного буфера и центрифугировали при 1800 оборотах в минуту в течение 3 минут при 40 °C. Еще один раз промывали со 1000 мкл окрашивающего буфера BD Pharmingen Stain Buffer. Наконец, ресуспендировали осадок в 300 мкл окрашивающего буфера BD Pharmingen Stain Buffer. Переносили клетки на 96-луночный планшет с v-образным дном и получали клетки в Beckman Coulter CytExpert. Получение клеток в проточном цитометре: поддерживали пороговое значение, равным 250, и концентрация клеток не должна превышать 100-500 клеток/мкл. Получали по меньшей мере 5000-10000 клеток.

Приложение

Получение реагентов

[00256] Полная среда RPMI 1640: среда RPMI 1640 + 10% FBS.

[00257] Разбавление цитокинов: 1) Сток-раствор GM-CSF при 100 мкг/мл. Получали промежуточное разбавление 1 мкг/мл посредством добавления 2 мкл сток-раствора в 198 мкл cRPMI. Далее разбавляли до 100 нг/мл посредством добавления 100 мкл промежуточного сток-раствора к 900 мкл cRPMI. 2) Сток-раствор IFNa при 200 мкг/мл. Разбавляли сток-раствор IFNa при 1: 200 посредством добавления 5 мкл сток-раствора в 1000 мкл рабочего сток-раствора GM-CSF при 100 нг/мл, как указано выше, с получением объединенного рабочего сток-раствора из 1000 нг/мл IFNa и 100 нг/мл GM-CSF (10-кратный). Хранили на льду до использования.

[00258] Получение буфера Lyse/Fix: Разбавляли 5-кратный буфер Lyse/Fix до 1-кратного с применением воды MQ и хранили при 37ºC до применения.

[00259] Буфер BD Phosflow perm buffer III: хранили на льду/в холодильнике.

Разбавление соединения

Образец	**Конечная концентрация, нМ**	**10-кратная концентрация, нМ**	**Разбавление**
1	10000	100000	2 мкл 10 мМ соединения + 198 мкл среды cRPMI
2	3333,3	33333	60 мкл A + 120 мкл среды cRPMI
3	1111,1	11111	60 мкл B + 120 мкл среды cRPMI
4	370,4	3704	60 мкл C + 120 мкл среды cRPMI
5	123,5	1235	60 мкл D + 120 мкл среды cRPMI
6	41,2	412	60 мкл E + 120 мкл среды cRPMI
7	13,7	137	60 мкл F + 120 мкл среды cRPMI
8	4,6	46	60 мкл G + 120 мкл среды cRPMI
9	0	0	2 мкл DMSO + 198 мкл среды cRPMI

[00260] Значения IC50 показаны в таблице ниже.

Соединение	**IC50 IFN-a/Jak1Tyk2**	**Соединение**	**IC50 IFN-a/Jak1Tyk2**	**Соединение**	**IC50 IFN-a/Jak1Tyk2**
7	A	**24**	B	**37**	C
12	B	**25**	B	**38**	C
13	A	**26**	B	**39**	C
14	A	**27**	B	**40**	C
15	A	**28**	B	**41**	C
16	A	**29**	B	**42**	C
17	A	**30**	B	**43**	C
18	B	**31**	B	**44**	C
19	B	**32**	B	**45**	C
20	B	**33**	B	**46**	C
21	B	**34**	B	**47**	C
22	B	**35**	B		
23	B	**36**	B		

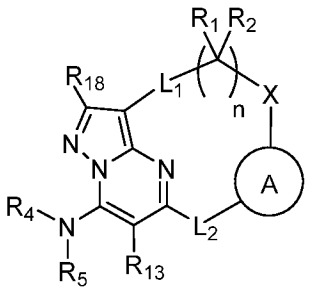
A: IC_{50} ≤500 нМ, B: IC_{50} ≥100 нМ и < 1 мкМ, C: IC_{50} ≥1 мкМ и ≤ 10 мкМ

[00261] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления

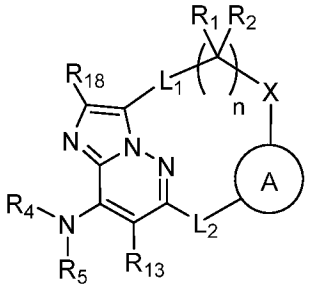
различные модификации или изменения должны быть включены в объем раскрытия и объем приложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I) или формулы (II):



Формула (I);



Формула (II);

где:

представляет собой C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил, где C_3-C_6циклоалкил, C_6-C_{10}арил, C_2-C_9гетероциклоалкил или C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R_7;

X представляет собой -O-, $-C(R_9)(R_{10})$-, $-C(R_9)(R_{10})$-O-, $-O-C(R_9)(R_{10})$, -C(O)-, $-C(O)N(R_3)$-, $-N(R_3)C(O)$- или $-N(R_{17})$-;

L_1 представляет собой $-C(O)N(R_3)$-, $-N(R_3)C(O)$-, $-C(R_9)(R_{10})$-O- или $-O-C(R_9)(R_{10})$-;

L_2 представляет собой $-N(R_6)$-, $-N(R_6)CH_2$- или $-CH_2N(R_6)$-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила; или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного циклоалкильного кольца или 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца;

каждый R_3 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R_2 и R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила и $-C_1$-C_6алкил-OH;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила,

C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R_7 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, оксо, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, -CN, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

каждый R_9 и каждый R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, при этом фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, $-OR_{14}$, $-N(R_{14})_2$, $-C(=O)OR_{14}$ и $-C(=O)N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

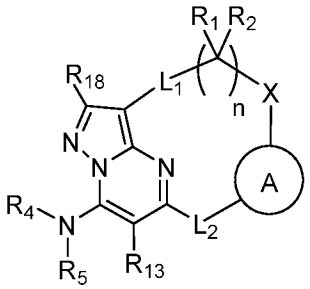
R_{17} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4;

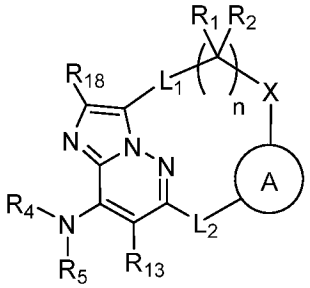
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (I):



Формула (I).

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (II):



Формула (II).

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_6-C_{10}арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7.

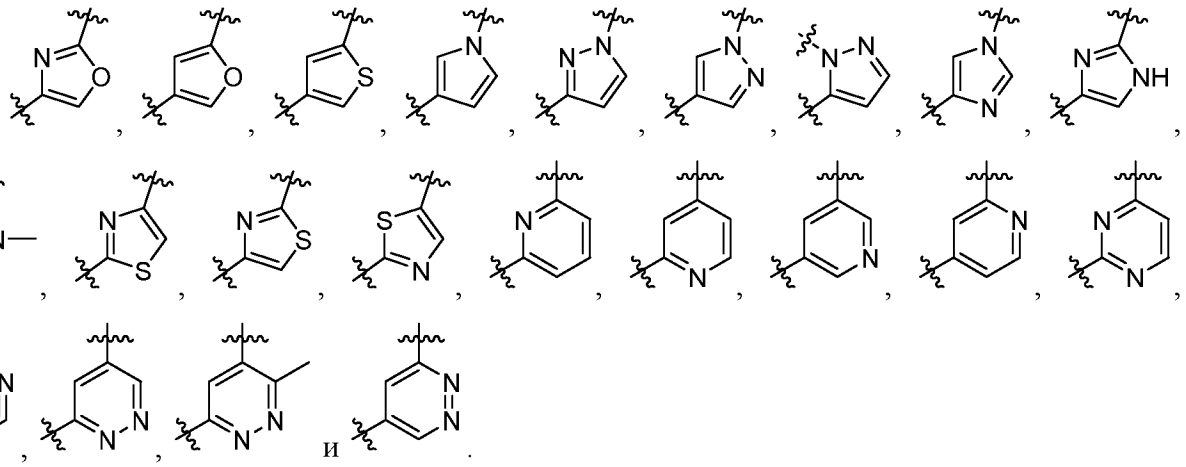
6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, изоксазолила,

изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, где оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_7.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN.

9. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероарил, выбранный из:

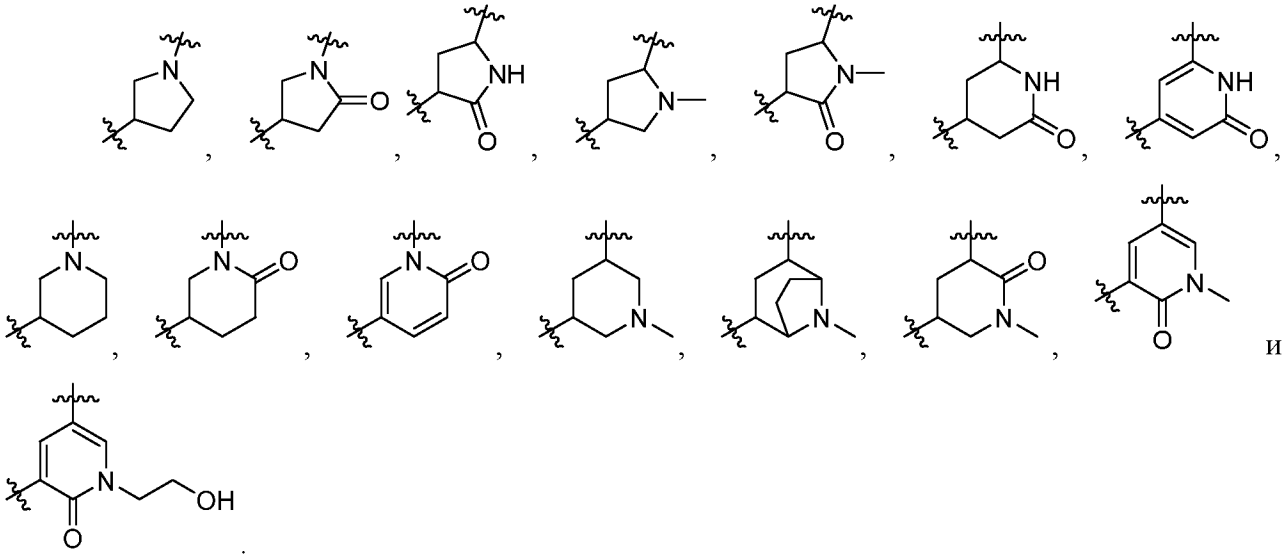


10. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_7.

11. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R_7.

12. Соединение по пп. 10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 выбран из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и оксо.

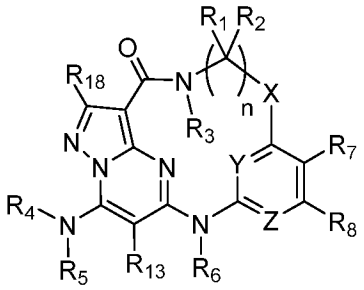
13. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой C_2-C_9гетероциклоалкил, выбранный из:



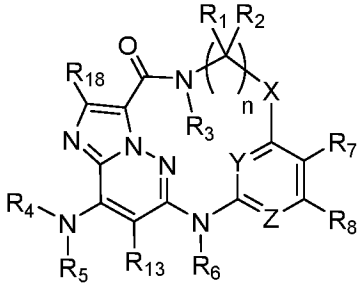
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_1 представляет собой -C(O)N(R_3)-.

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L_2 представляет собой -N(R_6).

16. Соединение, характеризующееся структурой формулы (III) или формулы (IV):



Формула (III);



Формула (IV);

где:

X представляет собой -O- или -C(R_9)(R_{10})-;

Y представляет собой =N- или =C(R_{15})-;

Z представляет собой =N- или =C(R_{16})-;

каждый R_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_5 выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила и C_2-C_9гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; или R_5 и R_{13} вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_6 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, -C_1-C_6алкил-OH, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, C_6-C_{10}арила, -OR_{11}, -$N(R_{11})_2$, -CN, -C(=O)R_{12}, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)$N(R_{11})_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, -$S(=O)_2R_{12}$ и -$S(=O)_2N(R_{11})_2$, где C_3-C_6циклоалкил, C_2-C_9гетероциклоалкил, C_2-C_9гетероарил или C_6-C_{10}арил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, C_1-C_6алкила и C_1-C_6дейтероалкила;

каждый R_{11} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6гетероалкила и фенила, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, C_2-C_9гетероциклоалкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{14}, -$N(R_{14})_2$, -C(=O)OR_{14} и -C(=O)$N(R_{14})_2$;

каждый R_{12} независимо выбран из C_1-C_6алкила и C_1-C_6гетероалкила;

каждый R_{14} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила и C_1-C_6галогеналкила;

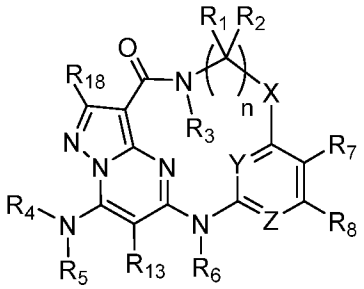
R_{15} и R_{16} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6дейтероалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6гетероалкила, $-OR_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)N(R_{11})_2$, $-NR_{11}C(=O)R_{12}$, $-NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-S(=O)_2R_{12}$ и $-S(=O)_2N(R_{11})_2$;

R_{18} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6дейтероалкил; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4;

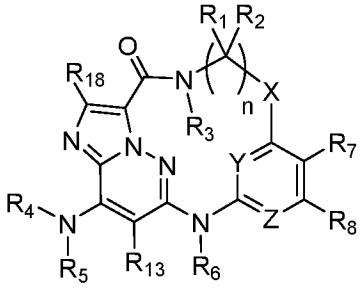
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (III):



Формула (III).

18. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (IV):



Формула (IV).

19. Соединение по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=C(R_{15})-$ и Z представляет собой $=C(R_{16})-$.

20. Соединение по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $=N-$ и Z представляет собой $=C(R_{16})-$.

21. Соединение по любому из пп. 16-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN.

22. Соединение по любому из пп. 16-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{16} выбран из водорода, галогена или C_1-C_6алкила.

23. Соединение по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =C(R_{15})- и Z представляет собой =N-.

24. Соединение по любому из пп. 16-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} выбран из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и -CN.

25. Соединение по любому из пп. 16-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{15} выбран из водорода, галогена или C_1-C_6алкила.

26. Соединение по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой =N- и Z представляет собой =N-.

27. Соединение по любому из пп. 16-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_9гетероарила, -OR_{11}, -N(R_{11})$_2$, -CN, -C(=O)OR_{11}, -C(=O)N(R_{11})$_2$, -NR_{11}C(=O)R_{12}, -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, -S(=O)$_2R_{12}$ и -S(=O)$_2$N(R_{11})$_2$, где C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси и C_1-C_6галогеналкокси.

28. Соединение по любому из пп. 16-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, -C_1-C_6галогеналкила, C_2-C_9гетероарила, -OR_{11}, -CN, -C(=O)N(R_{11})$_2$ и -NR_{11}S(=O)$_2R_{12}$, где C_2-C_9гетероарил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена или C_1-C_6алкила.

29. Соединение по любому из пп. 16-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена и C_1-C_6алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-.

31. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-$.

32. Соединение по п. 31, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_9 и R_{10} представляют собой водород.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 и R_5 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6алкила.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_4 представляет собой водород и R_5 представляет собой C_1-C_6алкил.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_3 представляет собой водород.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой водород.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1.

38. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2.

39. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3.

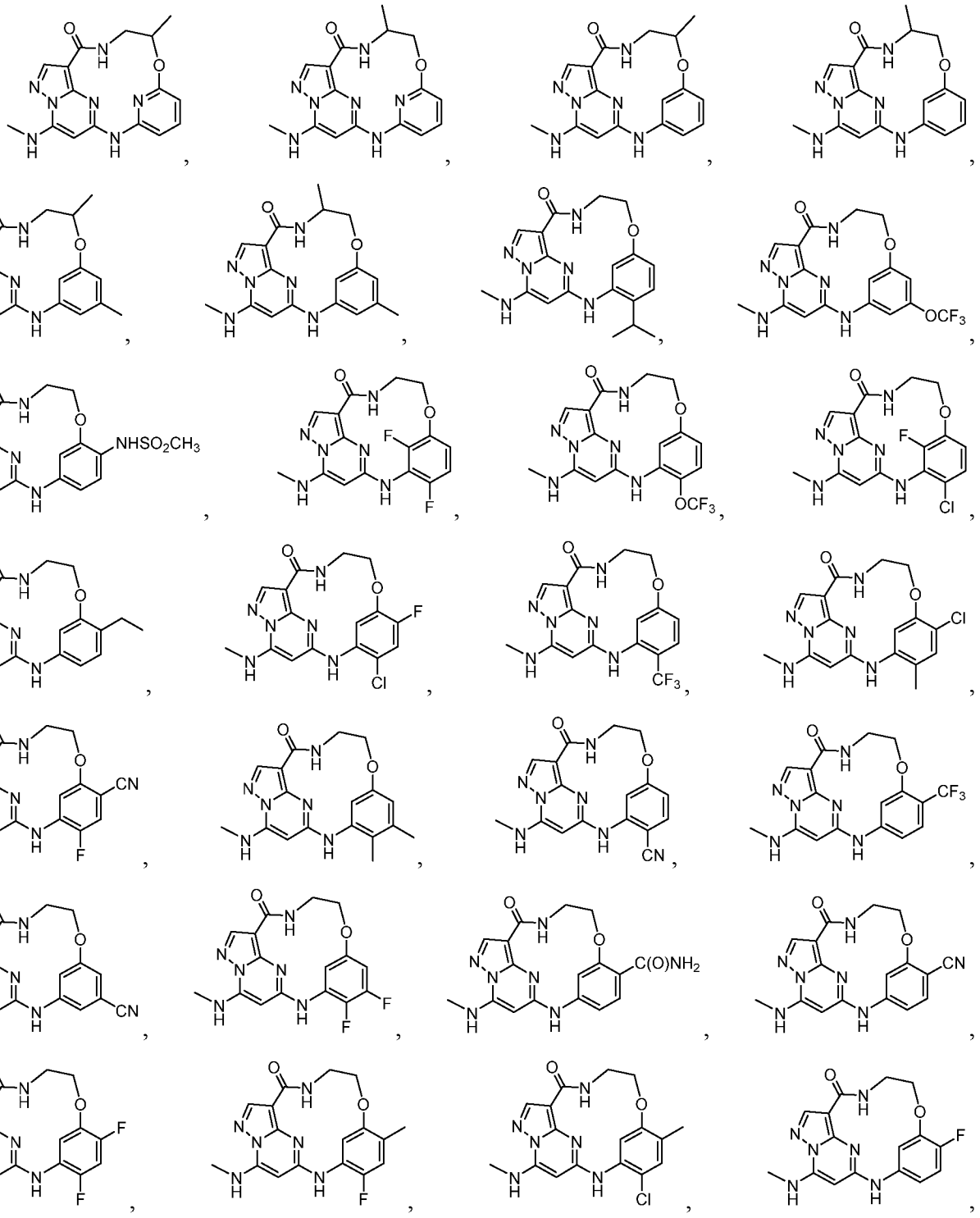
40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_1 представляет собой водород.

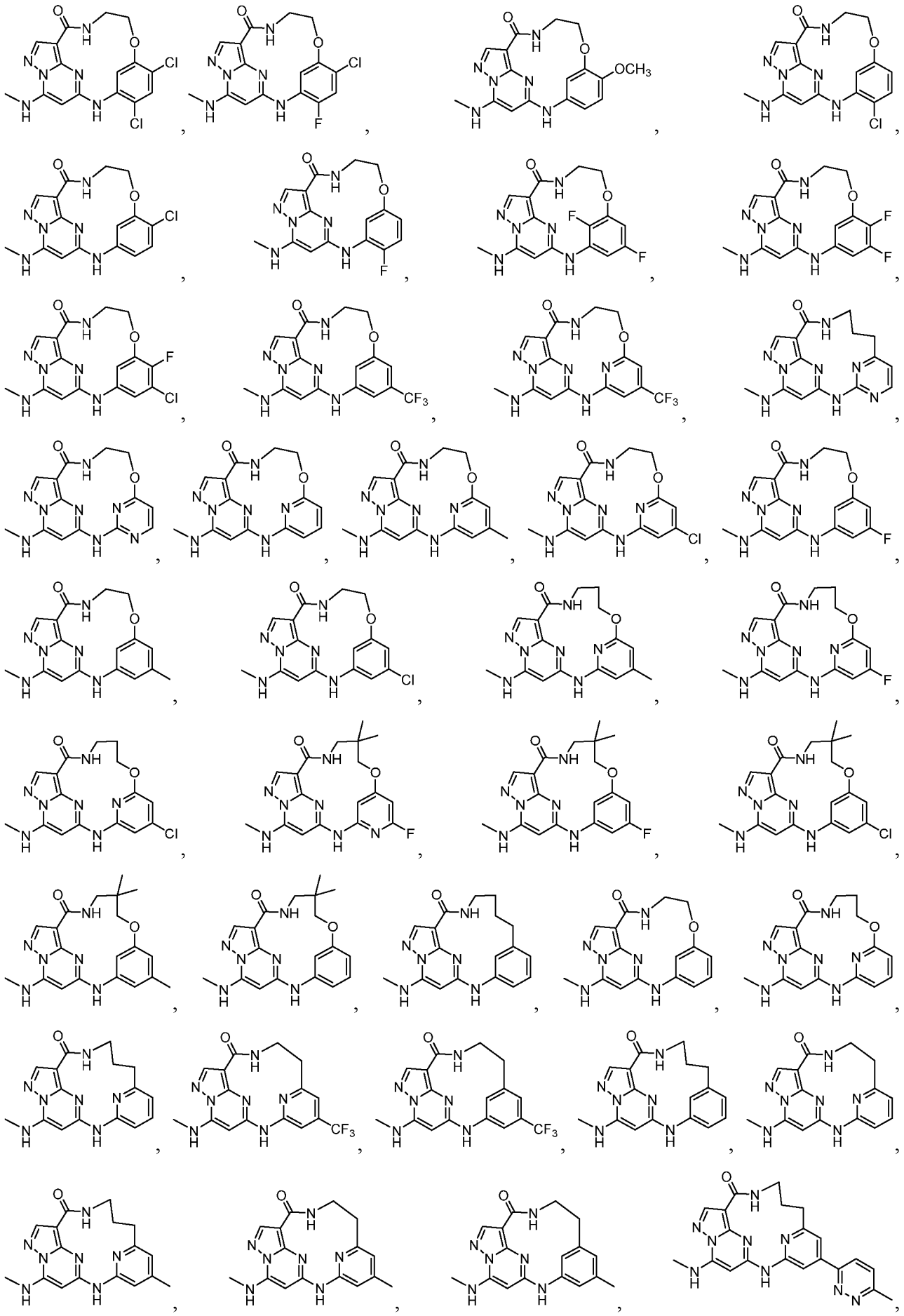
41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль

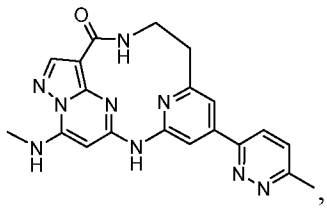
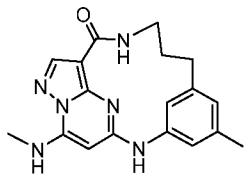
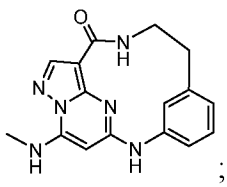
или сольват, где каждый R_2 представляет собой водород.

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{18} представляет собой водород.

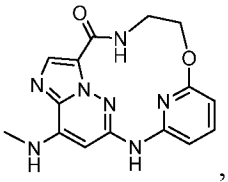
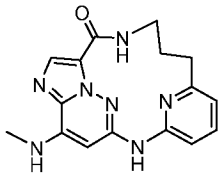
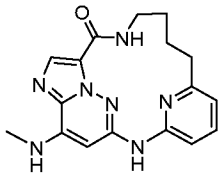
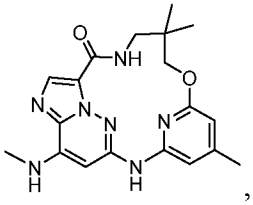
43. Соединение, выбранное из:

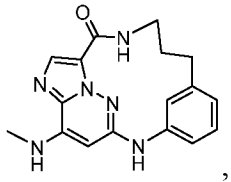
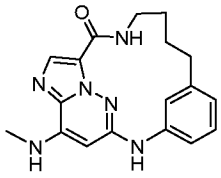
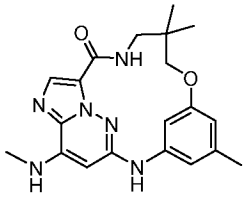
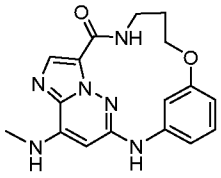
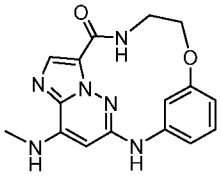




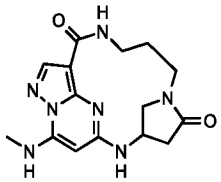
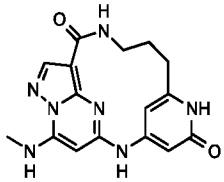
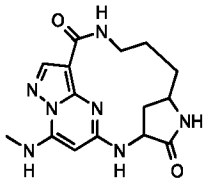
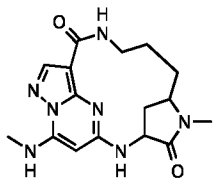
 ,  и  ; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

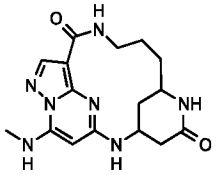
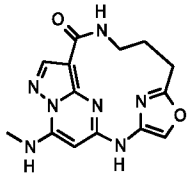
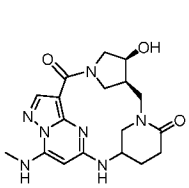
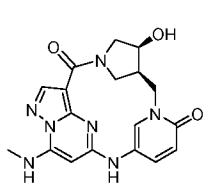
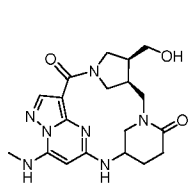
44. Соединение, выбранное из:

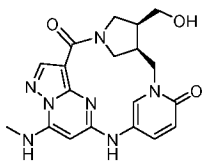
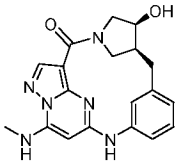
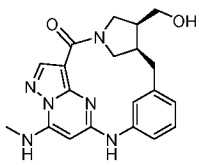
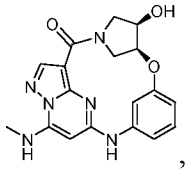
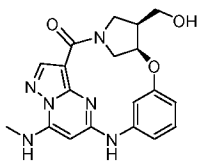
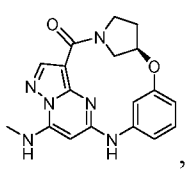
 ,  ,  ,  ,

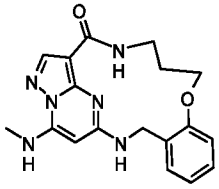
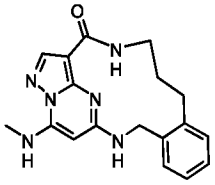
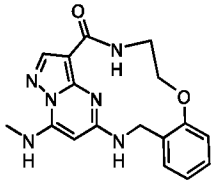
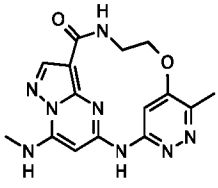
 ,  ,  ,  и  ; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

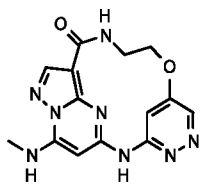
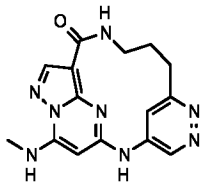
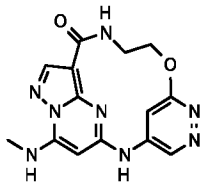
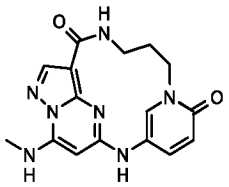
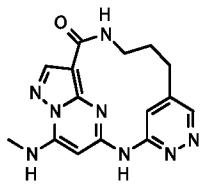
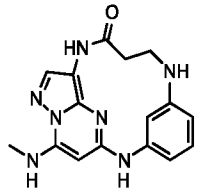
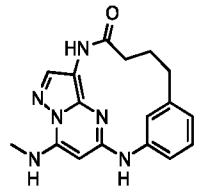
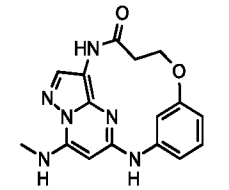
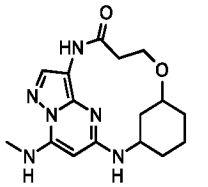
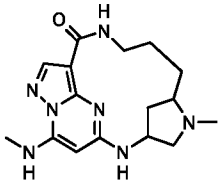
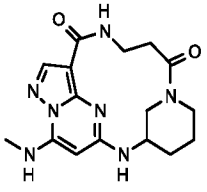
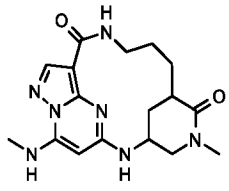
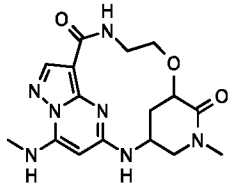
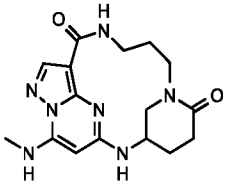
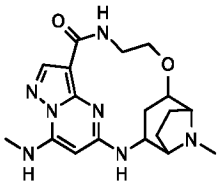
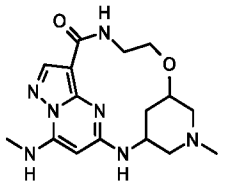
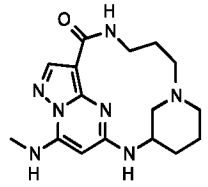
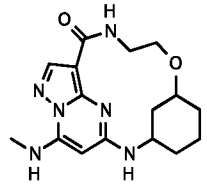
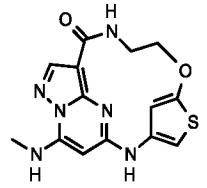
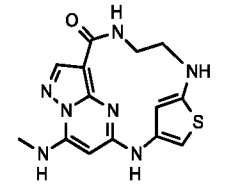
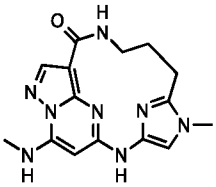
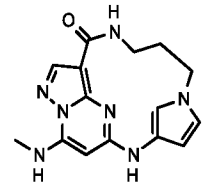
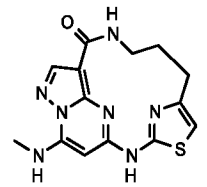
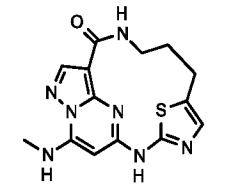
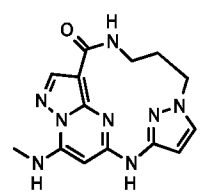
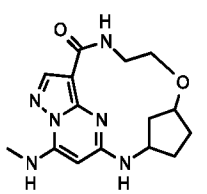
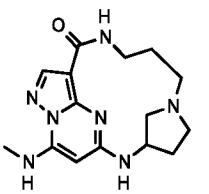
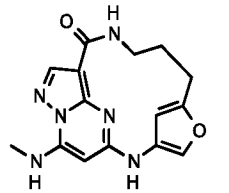
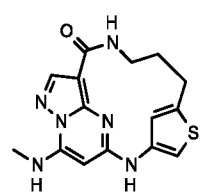
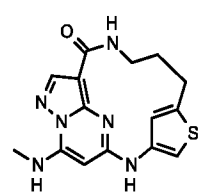
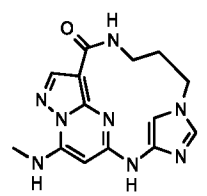
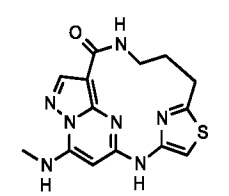
45. Соединение, выбранное из:

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

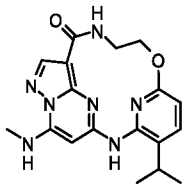
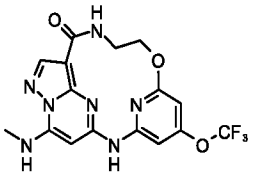
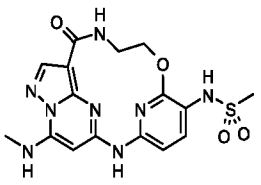
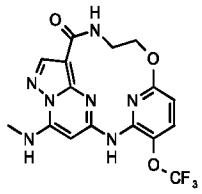

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

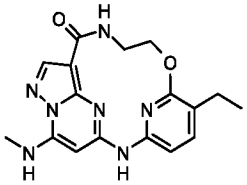
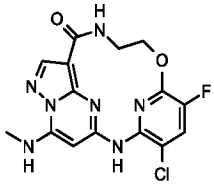
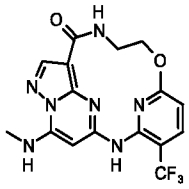
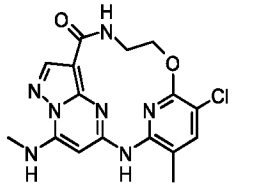
,

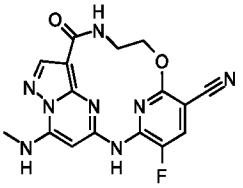
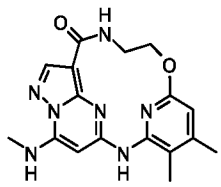
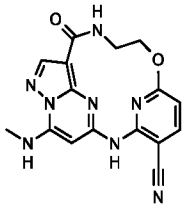
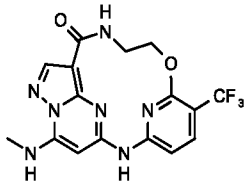
,

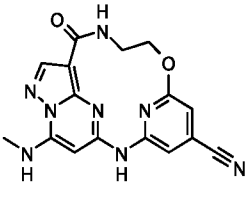
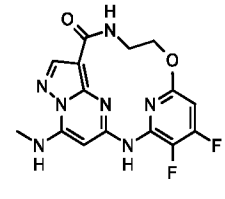
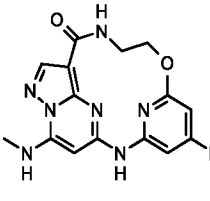
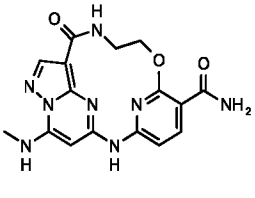
,

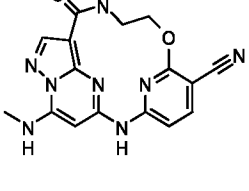
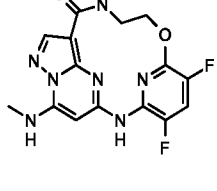
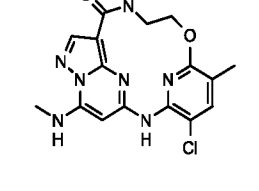
,

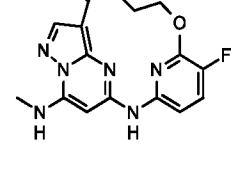
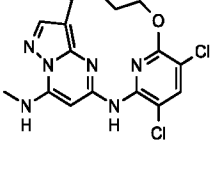
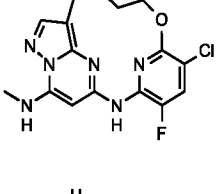
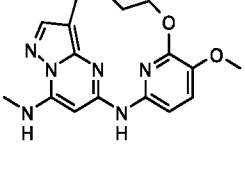
 ,  ,  ,  ,

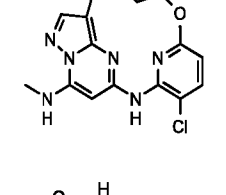
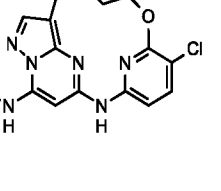
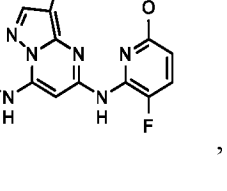
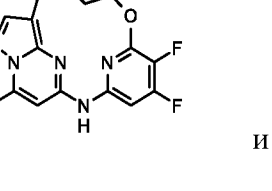
 ,  ,  ,  ,

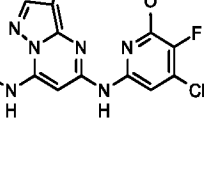
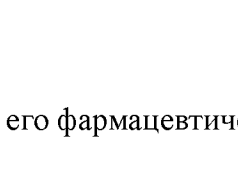
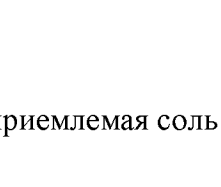
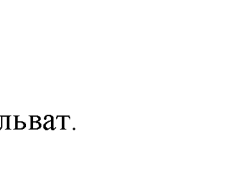
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  , ,  ,

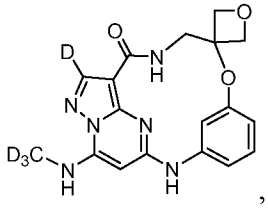
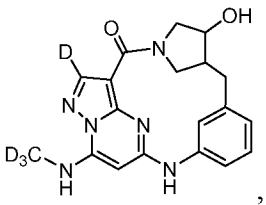
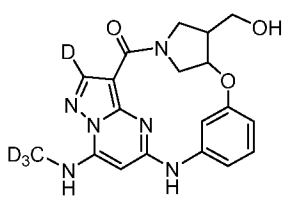
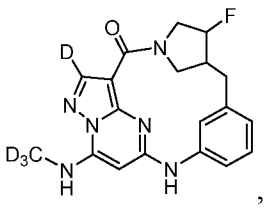
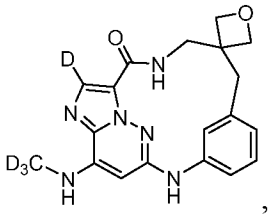
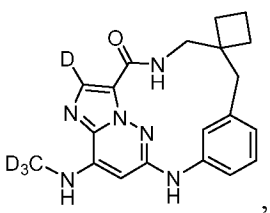
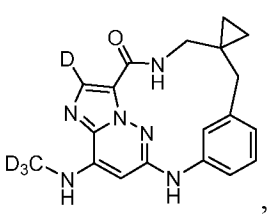
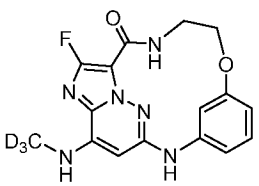
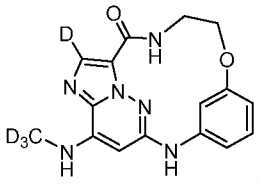
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

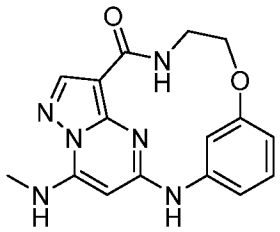
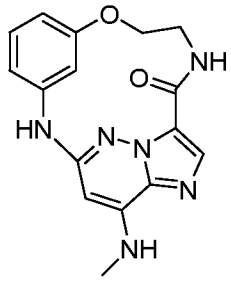
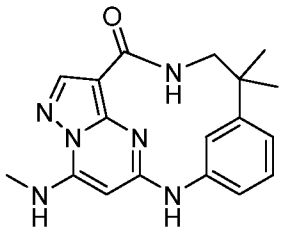
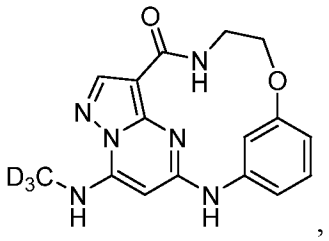
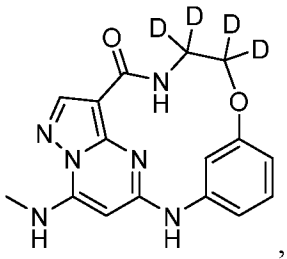
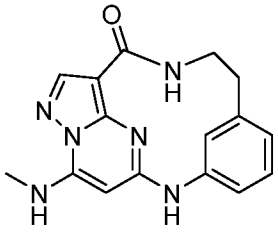
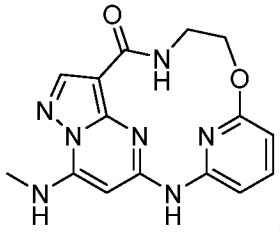
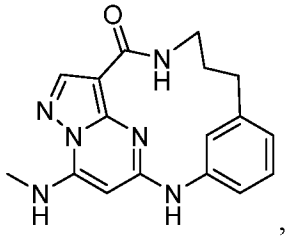
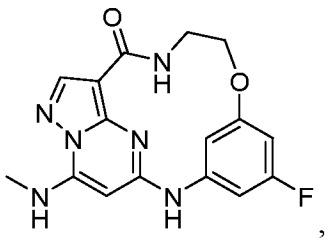
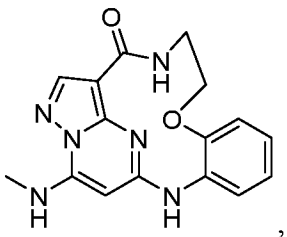
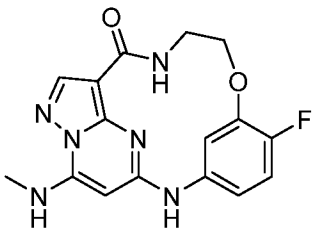
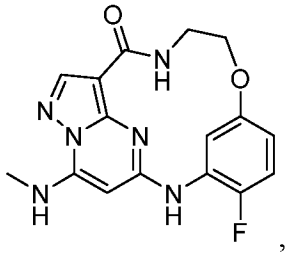
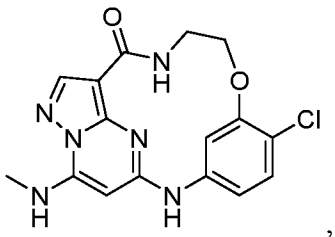
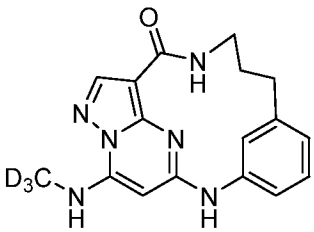
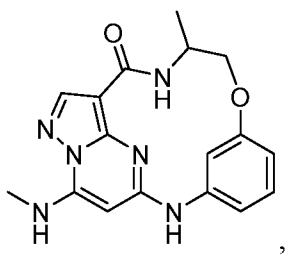
 ,  ,  ,  и

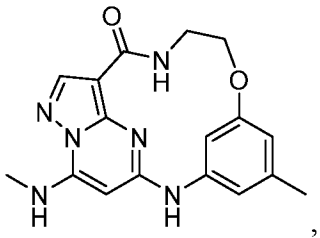
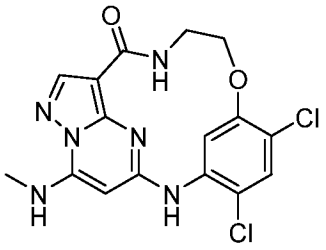
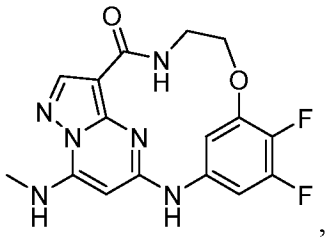
; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

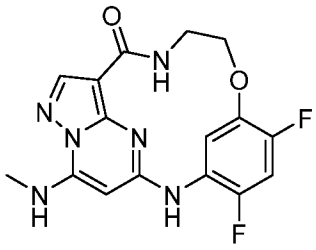
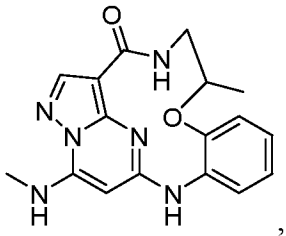
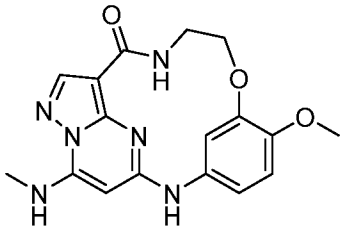
46. Соединение, выбранное из:

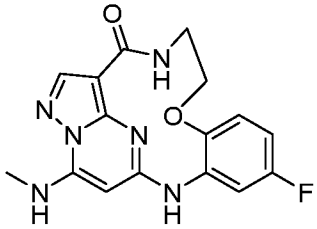
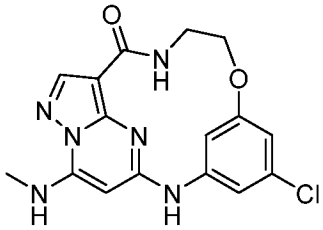
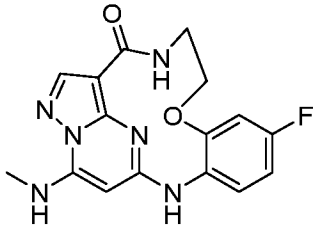

,

,

,

,

,

,

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

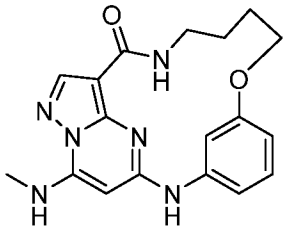
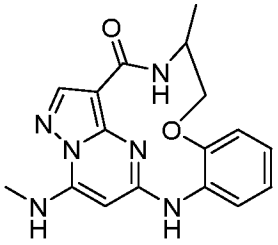
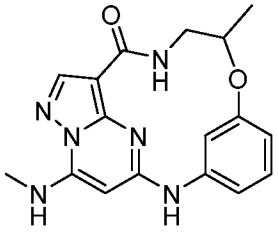
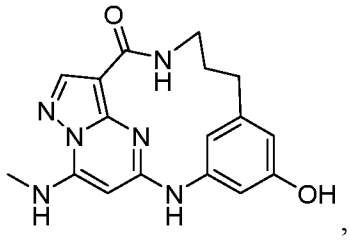
47. Соединение, выбранное из:

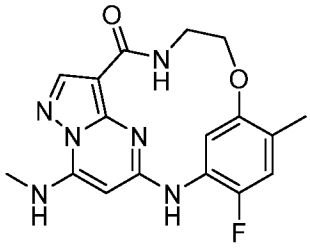
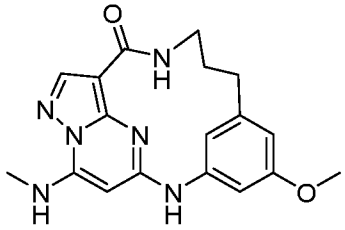
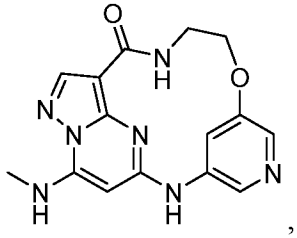
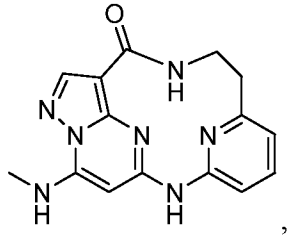

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

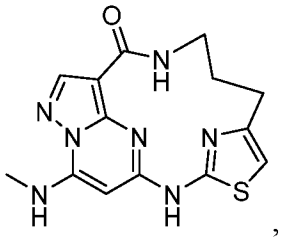
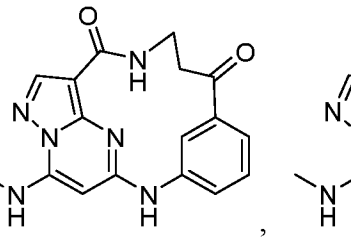
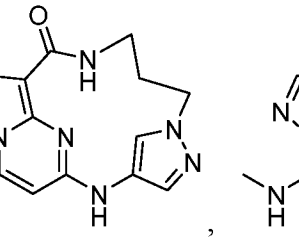
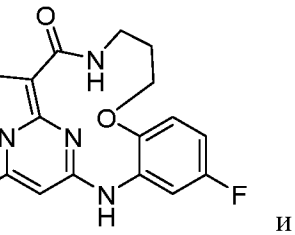
 ,  ,  ,

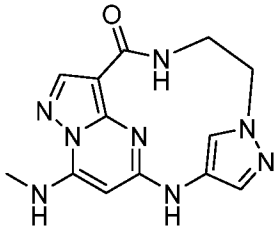
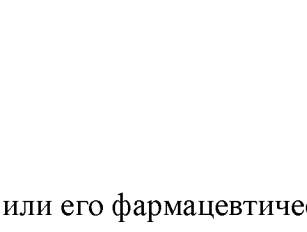
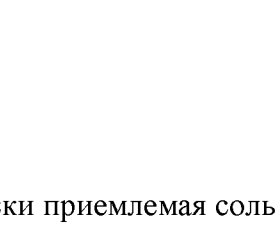
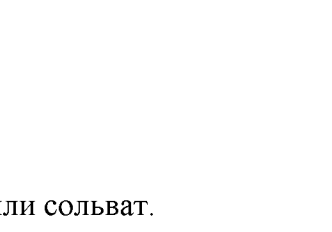
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  и

; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

49. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента при необходимости такого лечения, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

50. Способ по п. 49, при котором заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, желудочно-кишечного заболевания, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.